

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-331067

(43) 公開日 平成5年(1993)12月14日

| (51) Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/66             | ADY  | 8314-4C |     |        |
| 37/64                     |      | 8314-4C |     |        |
| C 0 7 F 9/32              |      | 7731-4H |     |        |
| 9/36                      |      | 7731-4H |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数13(全 32 頁)

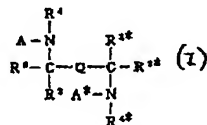
|              |                     |          |  |
|--------------|---------------------|----------|--|
| (21) 出願番号    | 特願平2-419203         | (71) 出願人 | 590000145<br>ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト<br>ドイツ連邦共和国、フランクフルト・アム・マイン (番地無し)   |
| (22) 出願日     | 平成2年(1990)12月14日    | (72) 発明者 | カルルーハインツ・ブット<br>ドイツ連邦共和国デー-6233ケルクハイム<br>ノタウヌス、アム・フラクスラント18        |
| (31) 優先権主張番号 | P 3 9 4 1 6 0 7 . 0 | (72) 発明者 | アーヌシルヴァン・バイマン<br>ドイツ連邦共和国デー-6233ケルクハイム<br>ノタウヌス、インデンブライヒヴィーゼン<br>9 |
| (32) 優先日     | 1989年12月16日         | (74) 代理人 | 弁理士 高木 千嘉 (外2名)  |
| (33) 優先権主張国  | ドイツ (DE)            |          |  |
| (31) 優先権主張番号 | P 4 0 1 8 9 4 2 . 2 |          |  |
| (32) 優先日     | 1990年6月13日          |          |  |
| (33) 優先権主張国  | ドイツ (DE)            |          |  |

(54) 【発明の名称】 レトロウィルスプロテアーゼの阻害剤

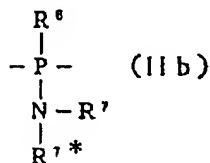
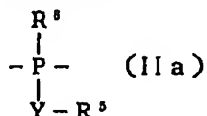
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 レトロウィルスプロテアーゼの作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用及び該物質を含有する医薬を提供する。

【構成】 下記式 (I)



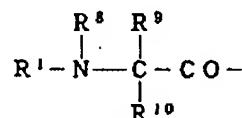
(式中、Qは



等の基、Aは

D- (E) 。 - (F) 。 - (G) 。 -

の基、E、F、Gは天然又は非天然のアミノ酸、アザアミノ酸又はイミノ酸、n、o、pは0又は1、DはR<sup>1</sup>又は



等R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>9</sup>は水素、カルボキシル、アルキル等、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>10</sup>は水素又はアルキル、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は水素、アルキル等、Y、R<sup>6</sup>は酸素又は硫黄、mは0、1又は2を示す；\*は\*なしのものと同一の化合物及びその生理学的に許容し得る塩。

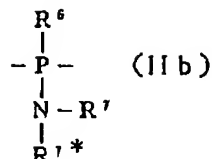
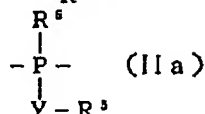
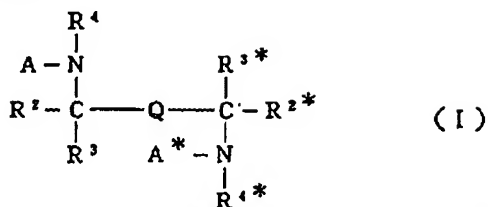
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I

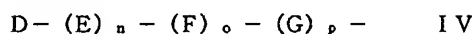
【化1】



の基であり、

Yは、酸素または硫黄でありそしてmは0、1または2であり、

Aは、式IV



の基でありそしてA\*は式IV\*

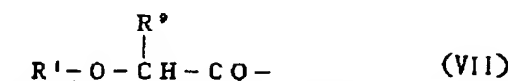
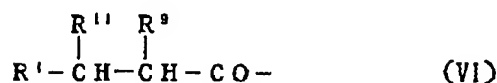
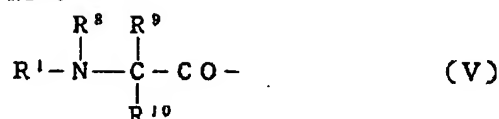
D\*-(E\*)<sub>n</sub>-(F\*)<sub>o</sub>-(G\*)<sub>p</sub>の基であり、

E、E\*、F、F\*、GおよびG\*は、それぞれ相互に独立して、天然または非天然のアミノ酸、アザアミノ酸またはイミノ酸であり、

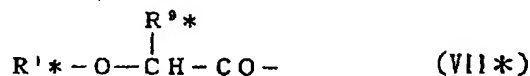
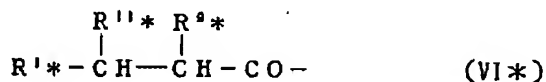
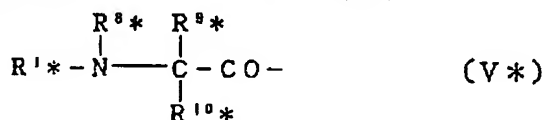
n、n\*、o、o\*、pおよびp\*は、それぞれ独立して0または1であり、

Dは、R<sup>1</sup>または式V、VIまたはVII

※【化3】

の基であり、そしてD\*はR<sup>1</sup>\*または式V\*、VI\*またはVII\*

【化4】



の基であり、

R<sup>1</sup> およびR<sup>1</sup>\*は、それぞれ相互に独立して(a<sub>1</sub>) 40 水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>18</sub>)-アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によっては、メルカプト、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシ、カルバモイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、場合によっては1、2または3個の(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル基により置換されていてもよいアミジノ、場合によっては1または2個のベンジルオキシカルボニル基によりまたは1、2、3ま

たは4個の(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル基により置換されていてもよいグアニジノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、(C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)-アルアルコキシカルボニル、(C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)-アルアルコキシカルボニルアミノ、フェニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルホニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルチオ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、スルファモイル、スルホ、カルボキサミド、ホルミル、ヒドラゾノ、イミノ、基CONR<sup>1 2</sup>R

3

<sup>1 3</sup> またはCONR<sup>1 2</sup> \*R<sup>1 3</sup> \*の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシにより置換されていてもよい)、一、二または三環式(C<sub>3</sub>~C<sub>18</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>18</sub>)-シクロアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル〔式中、シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、カルボキシル、カルバモイル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルオキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、アミジノ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、ヒドラゾノ、イミノ、グアニジノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシスルホニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシスルフィニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、(C<sub>8</sub>~C<sub>12</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルまたは(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル〔式中、アリール部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、モノ-、ジ-またはトリヒドロキシ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノ-またはジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノカルボニル、ニトロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシカルボニル、ア\*

(a<sub>2</sub>) 式VIIIまたはVIII\*R<sup>1 4</sup> \*-W (VIII)

〔式中、R<sup>1 4</sup> \*およびR<sup>1 4</sup> \*は、それぞれ(a<sub>1</sub>)においてR<sup>1</sup> \*およびR<sup>1</sup> \*として定義した通りでありそしてWまたはW\*は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO-、-S-、-NH-SO<sub>2</sub>-、-NHCO-、-CH(OH)-、-N(OH)-または-CO-V-〔式中、Vは1~10個のアミノ酸を有するペプチドである〕の基であるか、またはR<sup>1</sup> \*およびR<sup>1</sup> \*が、相互に独立して、それぞれR<sup>1 1</sup> \*およびR<sup>1 1</sup> \* \*およびそれらを結合している原子と一緒にあって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として1個の硫黄原子(この原子は場合によってはスルホキドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい-または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a<sub>3</sub>) 天然に存在するアルドテトロース、アルドペントース、アルドヘキソース、

4

\*ミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシスルホニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルホニル、スルホ- (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、グアニジノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルおよび(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、Het、Het- (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、Het- (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、Het- (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、Het- (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルコキシ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、Het-チオ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、Het-チオ-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、Het-チオ-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル〔Hetは、それぞれの場合において、5~7員の一環式環系または8~10員の二環式環系の基であり、該基はベンゾ-縮合していてもよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO<sub>2</sub>からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~6個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては(a<sub>1</sub>)において(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリールに対して定義したようにおよび(または)オキソによりモノ-、ジ-またはトリ置換されていてもよい〕または基NR<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> \*またはNR<sup>1 2</sup> \*R<sup>1 3</sup> \*であるか、または

R<sup>1 4</sup> \*-W\* (VIII\*)

ケトペントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル基であり、R<sup>2</sup> \*およびR<sup>2</sup> \*は、相互に独立して、(a<sub>1</sub>)または(a<sub>2</sub>)においてそれぞれR<sup>1</sup> \*およびR<sup>1</sup> \*として定義した通りであるかまたはそれぞれR<sup>1 4</sup> \*およびR<sup>1 4</sup> \* \*およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5~12個の環員を有する-または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR<sup>3</sup> \*およびR<sup>3</sup> \* \*およびこれらを結合している原子と一緒にあって、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R<sup>3</sup> \*およびR<sup>3</sup> \*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)-アルキルであり、

5

$R^4$  および  $R^4 *$  は、それぞれ相互に独立して、水素または  $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルであり、

$R^5$  は水素、 $(C_1 \sim C_{20})$  -アルキル、 $(C_2 \sim C_{20})$  -アルケニルまたはアルキニル、 $(C_7 \sim C_{20})$  -アリーールアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$  -アリーール、 $(C_3 \sim C_8)$  -シクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートプロドラッグであり、

$R^6$  は、酸素または硫黄であり、

$R^7$  および  $R^7 *$  は、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_{20})$  -アルキル、 $(C_2 \sim C_{20})$  -アルケニルまたはアルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$  -アリーール、 $(C_7 \sim C_{20})$  -アリーールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕であるかまたは一緒になって2

~6個の炭素原子を有する環を形成し、  
 $R^8$  および  $R^8 *$  は、それぞれ相互に独立して、水素または  $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルであるか、または、それぞれ  $R^9$  および  $R^9 *$  およびこれらを結合している原子と一緒になって5~12個の環員を有する一または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

$R^9$  および  $R^9 *$  は、それぞれ相互に独立して、それぞれ  $(a_1)$  において  $R^1$  および  $R^1 *$  として定義した通りであるか、それぞれヒドロキシルまたは  $(C_1 \sim C_4)$  -アルカノイルオキシであるか、または、それぞれ  $R^{10}$  および  $R^{10} *$  およびこれらを結合している原子と一緒になって3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それぞれ  $R^{11}$  および  $R^{11} *$  およびこれらを結合している原子と一緒になって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子（これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよいまたは1個の窒素原子を含有していてもよい一または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系（環系は場合によってはアミノにより置換されていてもよい）を形成し、

$R^{10}$  および  $R^{10} *$  は、それぞれ相互に独立して、水素または  $(C_1 \sim C_6)$  -アルキルであり、

$R^{11}$  および  $R^{11} *$  は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルカノイルオキシまたは  $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルであり、

$R^{12}$ 、 $R^{12} *$ 、 $R^{13}$  および  $R^{13} *$  は、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルキル〔該

6

アルキル基は、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルアミノ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは  $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシにより置換されていてもよい〕、 $(C_3 \sim C_7)$  -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{14})$  -アリーール、 $(C_6 \sim C_{14})$  -アリーール- $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、 $R^1$  および  $R^1 *$  に対して記載したようにアリーール部分において置換されていてもよい〕、Het または Het- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキル〔Het は  $R^1$  および  $R^1 *$  に対して記載したように定義される〕であるか、または、

$R^{12}$  および  $R^{13}$  または  $R^{12} *$  および  $R^{13} *$  は、これらを結合している窒素原子と一緒に、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてもよいそして  $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルにより置換されていてもよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、

式Iの上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基  $(-CONH-)$  は、 $-CH_2NR^{14}-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ （シスおよびトランス）、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-COO-$ 、 $-P(O)(OR^{15})CH_2-$  および  $-P(O)(OR^{15})NH-$  によってまたはさもなければ逆極性のアミド基  $(-NHCO-)$  によって置換されていてもよく、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それぞれ相互に独立して、水素または  $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルである。

【請求項2】 \*を有しているおよび有していない基および記号が、それぞれの場合において同一である請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】 Qが式IIaまたはIIbの基であり、Yが酸素または硫黄であり、

A、A\*、D、D\*、n、n\*、o、o\*、pおよびp\*が前述した通りであり、

E、E\*、F、F\*、GおよびG\*が、それぞれ独立して、天然または非天然の $\alpha$ -アミノ酸または $\alpha$ -イミノ酸であり、

$R^1$  および  $R^1 *$  が、それぞれ相互に独立して、

(a<sub>1</sub>) 水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_{12})$  -アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的に不飽和であつてもよくそして場合によっては、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシ、カルバモイル、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルカノイルオキシ、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル、F、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$  -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_7)$  -アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$  -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボ

8

\* 4 ) - アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジー (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの 1、2 または 3 個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、Het、Het - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、Het - (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、Het - チオ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、Het - チオ - (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル [Het はそれぞれの場合において 5 ~ 6 員の一環式または 8 ~ 10 員の二環式環系 (これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素として N、O、S、NO、SO、SO<sub>2</sub> からなる群からの 1、2、3 または 4 個の異なる基を含有していてもよく、1 ~ 4 個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては (a<sub>1</sub>) において (C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリールに対して定義したようにモノ-またはジー置換されていてもよい) の基である] または基 NR<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> または NR<sup>1 2</sup> \* R<sup>1 3</sup> \* であるか、または

$$R^1 \text{ a } * - W* \quad (\text{VIII}*)$$

アルアルコキシカルボニルアミノまたは9-フルオロ  
 ニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個ま  
 での同一または異なる基により置換されていてもよい)、  
 (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルキル、  
 (C<sub>8</sub> ~ C<sub>14</sub>) - アリール、(C<sub>8</sub> ~ C<sub>14</sub>) - アリ  
 ール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルキル [アリール部分は、そ  
 れぞれの場合において場合によっては、F、Cl、Br、  
 I、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルコキシ、  
 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルコキ  
 シカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからな  
 る系からの1、2または3個の同一または異なる基によ  
 り置換されていてもよい)、Het - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) -  
 アルキル [Hetは、環員として少なくとも1個の炭素  
 原子、1~4個の窒素原子および(または) 1~2個の  
 硫黄原子および(または) 1~2個の酸素原子を有しそ  
 して場合によってはアリール部分に対して請求項1に記  
 載したようにモノ-またはジ置換されていてもよい5-  
 または6-員の環式または9~10-員の二環式の場  
 合によっては部分的にまたは完全に水素添加されてい  
 てもよいヘテロ芳香族化合物の基である) であるか、また  
 は(b<sub>2</sub>) それぞれR<sup>4</sup> およびR<sup>4</sup> \* およびこれらを結  
 合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペ  
 リジン(これらのそれぞれは、また、シクロベンチル、  
 シクロヘキシルまたはフェニルに縮合していてもよい)  
 を形成するか、またはそれぞれR<sup>3</sup> およびR<sup>3</sup> \* および

50 を形成するか、またはそれぞれ  $R^3$  および  $R^3 * \text{および}$

50 を形成するか、またはそれぞれ  $R^3$  および  $R^3 * \text{および}$

これらを結合している原子と一緒に、3～8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

$R^3$  および  $R^3 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、

$R^4$  および  $R^4 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルであり、

$R^5$  が水素、 $(C_1 \sim C_6)$  -アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$  -アルケニルまたはアルキニル、 $(C_7 \sim C_{20})$  -アリールアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1, 2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルまたは1-メチル-2-ニトロエチルエステルであり、 $R^6$  が酸素または硫黄であり、 $R^7$  が請求項1に記載した通りであり、

$R^8$  および  $R^8 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルであるか、またはそれぞれ

$R^9$  および  $R^9 *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、5～12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれ

$R^{10}$  および  $R^{10} *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、5～12個の環員を有しそして炭素のほか、また、1個の硫黄原子（これは、場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{11} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素または $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルであり、

$R^{12}$  および  $R^{12} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルカノイルオキシまたは $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルであり、

$R^{13}$  および  $R^{13} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルキル〔これは、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシにより置換されていてもよい〕、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール〔これは、 $R^1$  および  $R^1 *$  に対して記載したように置換されていてもよい〕、 $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール- $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル、HetまたはHet- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキル〔Hetは、 $R^1$  および  $R^1 *$  に対し

て記載したように定義される〕であり、

式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 $(-CONH-)$ が、 $-CH_2NR^{14}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-COO-$ からなる基によってまたはさもなければ逆極性のアミド基 $(-NHCO-)$ によって置換されていてもよく、

$R^{14}$  が水素または $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルである請求項1～2の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項4】 Qが、式IIaまたはIIbの基であり、

Y、A、A\*、D、D\*、n、n\*、o、o\*が請求項1に記載した通りであり、

pおよびp\*が、1であり、

$R^1$  および  $R^1 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$  -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$  -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、フェニル- $(C_1 \sim C_8)$  -アルキル〔これは、フェニル部分において請求項3に記載したように置換されていてもよい〕、トリフェニル- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキル、場合によっては保護されたモノ-またはジ-アミノ- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、またはアミノ- $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルまたはアミノ- $(C_3 \sim C_{10})$  -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキル、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-またはヘキサヒドロキシ- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキルまたは-アルカノイル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシ- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  -アルコキシカルボニル- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- $(C_1 \sim C_8)$  -アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリ-またはテトラ- $(C_1 \sim C_8)$  -アルカノイルオキシ- $(C_1 \sim C_{10})$  -アルキル、 $(C_1 \sim C_{11})$  -アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ- $(C_1 \sim C_{11})$  -アルカノイル、ジ- $(C_1 \sim C_7)$  -アルキルアミノ- $(C_2 \sim C_{11})$  -アルカノイル、 $(C_9 \sim C_9)$  -シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された $(C_9 \sim C_9)$  -シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された $(C_3 \sim C_9)$  -シクロアルキルスルホニル、 $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール- $(C_2 \sim C_{11})$  -アルカノイル、ベンゾイル、ベンゼンスルホニルまたは $(C_6 \sim C_{10})$  -アリール- $(C_1 \sim C_4)$  -アルキルカルボニル、-スルホニル〔これらのそれぞれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_7)$  -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$  -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$  -アルコキシカルボニルに

より置換されていてもよい)、 $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、または $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル〔これらのそれぞれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている〕、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペンシル、デオキシヘキソケトシル、デオキシペンシル、アルドヘキソシル、アルドペンシル、デオキシヘキサアルドシル、デオキシペンシル、2-アミノ-2-デオキシヘキソシル、2-アセトアミド-2-デオキシヘキソシル、ラクツシルまたはマルツシル〔結合した糖はピラノースまたはフラノース形態にあることが可能である〕、 $He t-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $He t$ -カルボニルまたはスルホニル、 $He t-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルカルボニルまたはスルホニル、 $He t$ -メルカプト- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルカルボニルまたはスルホニル〔 $He t$ は、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル〔また、これらは $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、 $R^2$ および $R^2 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔これは、場合によっては、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルカノイルオキシ、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 $N, N^1$ -ジー(ベンジロキシカルボニル)-グアニジノ、カルバモイル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい〕、 $(C_3 \sim C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、

ル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリーール、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔アリーール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルおよびアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、または $He t-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル〔 $He t$ は、 $R^1$ および $R^1 *$ に対するように定義されるかまたはフリル、ピラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである〕であり、 $R^3$ および $R^3 *$ が、それぞれ相互に独立して水素またはメチルであり、 $R^4$ および $R^4 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ が、請求項3に記載した通りであり、 $R^8$ および $R^8 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチルまたは $n$ -プロピルであるか、またはそれぞれ $R^9$ および $R^9 *$ およびこれらを結合している原子と一緒にあって、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 $R^9$ および $R^9 *$ が、それぞれ相互に独立して、 $R^2$ および $R^2 *$ に対するように定義されるかまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ $R^{10}$ および $R^{10} *$ およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5~7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれぞれ $R^{11}$ および $R^{11} *$ と一緒にあってチオクロマン系〔硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてもよい〕を形成し、 $R^{10}$ および $R^{10} *$ が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 $R^{11}$ および $R^{11} *$ が、請求項3に記載した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、請求項3に定義したように置換されていてもよく、 $R^{14}$ が、水素またはメチルである請求項1~3の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。  
【請求項5】 Qが、式I Iaの基であり、 $R^1$ および $R^1 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -モノ-、ジ-またはトリヒドロキシアリルスルホニル、ヒドロキシー- $(C_1 \sim C_{10})$ -アルカノイル、モノ-、ジ-、トリ-またはテトラ-ヒドロキシー- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイルオキシ- $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル、1、2-ジ

13

アセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、 $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、アミノ- $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、N- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、ジ- $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルアミノ- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、 $(C_3 \sim C_9)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ- $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ- $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルスルホニル、フェニル、トリフェニル- $(C_1 \sim C_2)$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル〔これらのそれぞれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ〔これらのそれぞれは、場合によってはハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_{12})$ -アルカノイル〔これは、ヒドロキシル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール-または $(C_6 \sim C_{10})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、1-デオキシヘキソケチルまたは1-デオキシペンタケチル、ヘキソシルまたはペンタシル、6-デオキシヘキソシル、アミノ糖残基、ラクツシル、マルツシル〔結合して糖はピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕、Het-カルボニルまたはHet-スルホニル、Het- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、Het- $(C_1 \sim C_6)$ -アルカノイル、Het-メルカプト- $(C_1 \sim C_3)$ -アルキルカルボニル、〔Hetは、それぞれの場合において、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、ピペリジルまたはモルホリノであり、そしてこれらは $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、 $R^2$  および  $R^2 *$  が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピ

14

ル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、(ベンゾジオキソラン-4-イル)メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ピラゾリルメチル、4-ピリミジルメチル、2-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、3-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、2-フリルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチルであり、 $R^3$ 、 $R^3 *$ 、 $R^4$ 、 $R^4 *$ 、および  $R^{10}$  および  $R^{10} *$  が、それぞれ水素であり、 $R^5$  が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオンの1当量であり  $R^6$  が、酸素であり、 $R^8$  および  $R^8 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれ  $R^9$  および  $R^9 *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 $R^9$  および  $R^9 *$  が、それぞれ相互に独立して、それぞれ  $R^2$  および  $R^2 *$  として定義されるかまたはヒドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グアニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メルカプトメチル、(1-メルカプト-1-メチル)エチル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、N、N-ジメチルアミノ、N、N'-ジベンジロキシカルボニル)グアニジノプロピル、2-ベンジロキシカルボニルエチル、ベンジロキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボニルアミノブチルであり、 $R^{11}$  および  $R^{11} *$  は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり、



本発明の上記した化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(—CONH—)は—CH<sub>2</sub>NR<sup>1 4</sup>—または—CH(OH)CH<sub>2</sub>—より置換されていてもよく、R<sup>1 4</sup>が水素またはメチルである請求項1~4の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項6】 Qが、式I I aの基であり、

R<sup>1</sup> およびR<sup>1 \*</sup>が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)—アルキルスルホニル、

(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)—モノ—またはジヒドロキシアルキルスルホニル、モノ—、ジ—またはトリヒドロキシ—(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)—アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)—アルコキシカル

ボニル、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)—アリーール—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルコキシカルボニル、9—フルオレニルメトキシカル

ボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルカノイルオキシ—(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)—アルキル、1, 2—ジアセトキシエチル、

1, 2, 3—トリアセトキシプロピル、フェニル、トリフェニルメチル、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)—アリーール—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルキル、ベンゼンスルホニル〔これは、場

合によっては、ハロゲン、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、

ベンジルスルホニル、—スルフィニルまたは—チオ〔これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、

H e t—カルボニルまたはH e t—スルホニル、H e t—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルカノイル、H e t—メルカプト—(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)—アルキルカルボニル〔H e tは、それぞれの場合においてピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、ピペリジルま

たはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルコキシカルボニルアミノ

からなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、アミノ—(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)—シクロアルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)—アルカ

ノイル〔これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、場合によっ

ては保護されていてもよいアミノ—置換フェニル—またはシクロヘキシル—(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)—アルキル、アミノ、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)—アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、1—デオキシヘキソケトシ

ルまたは1—デオキシペンタケトシル、ヘキソシルまたはペンタシル〔結合した糖は、ピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕であり、

R<sup>2</sup> およびR<sup>2 \*</sup>が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、n—プロピル、n—ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4—メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2—フェニルエチル、1—ナフチルメチル、2—ナフチルメチル、2—メチルベンジル、3—メチルベンジル、4—

メチルベンジル、2, 4, 6—トリメチルベンジル、4—第3ブチルベンジル、4—メトキシベンジル、3, 4—ジヒドロキシベンジル、3, 4—ジメトキシベンジル、2—ピリジルメチル、3—ピリジルメチル、4—ピリジルメチルまたは2—(4—ピリジル)エチルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>3 \*</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4 \*</sup>、R<sup>10</sup> およびR<sup>10 \*</sup>が、それぞれ水素であり、

R<sup>6</sup> およびR<sup>6 \*</sup>が、請求項5に定義したように定義されるものであり、

R<sup>8</sup> およびR<sup>8 \*</sup>が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR<sup>9</sup> およびR<sup>9 \*</sup>およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4—テトラヒドロイソキノリンまたは2—アザビシクロオクタン骨格を形成し、

R<sup>9</sup> およびR<sup>9 \*</sup>が、それぞれ相互に独立して、請求項5においてそれぞれR<sup>9</sup> およびR<sup>9 \*</sup>として定義した通りであり、

R<sup>11</sup> およびR<sup>11 \*</sup>が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(—CONH—)が、—CH<sub>2</sub>NH—または—CH(OH)CH<sub>2</sub>—により置換されていてもよい請求項1~5の何れかの項記載の化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

【請求項7】 \*を有しているおよび\*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式I I aの基であり、

Yが、酸素であり、

Aが、式I V〔式中、E、FまたはGは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Nva、Nle、Phe、Tyr、AspまたはGluでありそしてn+o+pが、0または1である〕の基であり、

Dが、R<sup>1</sup>または式VまたはV Iの基であり、

R<sup>1</sup>が、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)—アルキルスルホニル、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)—アリーール—(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)—アルキル、トリフェニルメチル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)—アルコキシカルボニル、または(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)—アリーール—(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)—アルコキシカルボニルであり、

R<sup>2</sup>が、水素、フェニルまたはベンジルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup> およびR<sup>11</sup>が水素であり、

R<sup>6</sup>が、酸素であり、そしてR<sup>9</sup>が、水素、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1—ナフチルメチル、2—ナフチルメチル、2—(メチルチオ)エチル、2—(メチルスルフィニル)エチル、2—(メチルスルホニル)エチル、インドール—2—イル—メチルまたはインドール—3—イル—メチルである請求項1~6の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項8】 \*を有しているおよび\*を有していない

基および記号が、それぞれの場合において同一であり、  
Qが、式I Iaの基であり、  
Yが、酸素であり、  
Aが式IV〔式中、E、FまたはGは、Val、Phe、IleまたはAspであり、そしてn+o+pは、0または1である〕の基であり、

DがR<sup>1</sup>または式VまたはVIの基であり、  
R<sup>1</sup>が、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルスルホニル、  
フェニル (C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)-アルキル、トリフェニルメ  
チル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニルまたはフェ  
ニル (C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)-アルコキシカルボニルであり、

R<sup>2</sup>が、水素、フェニルまたはベンジルであり、  
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が、水素であり、

R<sup>6</sup>が、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルであり、  
R<sup>6</sup>が酸素であり、そしてR<sup>9</sup>が、水素、イソプロピ  
ル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナ  
フチルメチル、2-(メチルチオ)エチルまたはインド  
ール-2-イル-メチルである請求項1~7の何れかの  
項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項9】 末端カルボキシル基を有するフラグメン  
トまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当  
するフラグメントにカップリングさせ、必要に応じて他  
の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を  
除去しそして必要に応じてこの方法で得られた化合物を  
その生理学的に許容し得る塩に変換することからなる請  
求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の製  
法。

【請求項10】 医薬としての請求項1~8の何れかの  
項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項11】 レトロウイルスプロテアーゼの阻害剤  
としての請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化  
合物の使用。

【請求項12】 後天性免疫不全症候群の治療のための  
請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の使  
用。

【請求項13】 請求項1~8の何れかの項記載の化合  
物を含有する薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、レトロウイルスプロテアーゼの  
作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用およ  
び該物質を含有する医薬に関するものである。“後天性  
免疫不全症候群”(AIDS)の病因学的原因は、いわ  
ゆるヒト免疫不全ウイルス(HIV)である[F. Ba  
rre-Sinoussi等、Science 220、  
(1983)、868~870; R. C. Gallo  
等、Science 224、(1984)、500~5  
02; R. C. GalloおよびL. Montagni  
er、Scient. Am. 259(4)、(198

8)、40~48]。HIVは、レトロウイルスであり  
そしてレソチウイルスの群の1種である[M. A. Go  
nda、F. Wong-StaalおよびR. C. Ga  
llo、Science、227、(1985)、17  
3; Sonigo等、Cell、42、(1985)、  
369]。

【0002】 AIDS流行は、実際に、大なり小なりす  
べての国に広がっている。現在、約160、000の症  
例が、149ヶ国から世界保健機構(WHO)に報告さ  
れている。WHOは、約500、000の症例数および  
500~1000万の感染人数を算定している[198  
9年6月4~9日のモンテリオールにおけるAIDSの  
国際会議におけるJ. M. Mannの報告; 例えば、C  
&EN、June 26(1989)7~16を参照され  
たい]。これまでにAIDSの治療に使用されることが  
が、証明された唯一の物質であるジドブジン(AZT)  
は、多くの場合において、患者の寿命を延長すること  
ができるけれども、重大な毒性副作用を有しておりそ  
してそのために多くの場合において治療の中断が強い  
られる。さらに、AZTに対して顕著に減少された感受性を  
示しそしてその結果抵抗性の危険を示す最初のHIV菌  
株が、すでに発見されている(上記C&ENを参照され  
たい)。その結果、HIV治療に対する他の手段が緊急  
に要求されている。

【0003】 HIV蛋白質は、他のレトロウイルスの蛋  
白質と同様に、初期に長いプレカーサーgag、pol  
およびenvポリ蛋白質として翻訳され[C. Dick  
son等、RNA Tumor Viruses (ed  
itors: R. Weiss、N. Telch、H. V  
armusおよびJ. Coffin)、2nd e  
d., revised、513~648頁、Cold  
Spring Harbor Laboratory、  
Cold Spring Harbor、NY]そして  
次に蛋白質分解により処理されて構造蛋白質(p17  
(MA)、p24(CA)、p7(NC)およびp  
6)、酵素[プロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT  
およびイソテグラーゼ(IN)]および外殻蛋白質(g  
p120(SU)およびgp41(TM))が与えら  
れる[命名法: J. Leis等、J. Virol、62、  
(1988)、(1808~1809)]。gagおよ  
びpolポリ蛋白質の開裂は、ウイルス的にコードされ  
たプロテアーゼにより行われると推測される。プロテ  
アーゼをコードする範囲の突然変異は、非感染ウイルス粒  
子に導かれる[N. E. Kohl等、Proc. Nat  
l. Acad. Sci. USA 85、(1988)、4  
686~4690]。

【0004】 HIVプロテアーゼは、99個のアミノ酸  
からなりそして明らかに、68~69および167~1  
68の位置における2個のPhe-Pro結合の加水分  
解によってpolポリ蛋白質から自己脱離される(M.

C. Graves, J. J. Lim, E. P. Heimer および R. A. Kramer, Proc. Nat\*

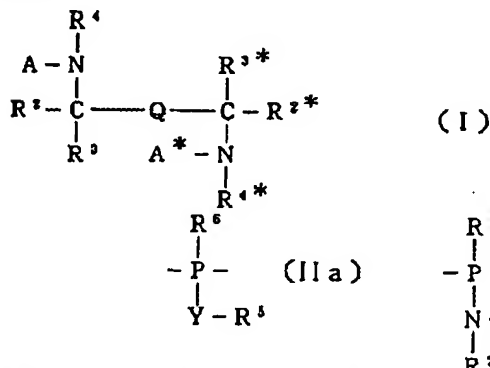
J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow および K. Mölling, EMBO J. 7 (1988), 1785~1791; E. P. Lill ehoj 等, J. Virology 62 (1988) 3053~3053; J. Schneider および S. B. H. Kent, Cell 54 (1988) 363~368)。

【0005】現在まで、僅かな数の HIV プロテアーゼの阻害剤が、文献に開示されているにすぎない。最初の代表的なものは、約 0.5 ミリモルの IC<sub>50</sub> を有する ペプスタチン A [I. Katoh, T. Yasunaga, Y. Ikawa および Y. Yosinaka, Nature, 329 (1987), 654~656] であ※

び逆転写酵素の活性度の減少を起こすことができる [K.v.d. Helm, L. Gürtler, J. Eberle および F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349~352]。酵素試験において非常に有効に HIV プロテアーゼを阻害する新規な構造の級の化合物が、見出された。

【0007】本発明は、式 I

【化5】



の基であり Y は、酸素または硫黄でありそして m は 0、

1 または 2 であり、A は、式 IV

D-(E)<sub>n</sub>-(F)<sub>o</sub>-(G)<sub>p</sub>- IV

の基でありそして A\* は式 IV\*

D\*-(E\*)<sub>n</sub>-(F\*)<sub>o</sub>-(G\*)<sub>p</sub>-

の基であり、E、E\*、F、F\*、G および G\* は、そ

れぞれ相互に独立して、天然または非天然のアミノ酸、

アザアミノ酸またはイミノ酸であり、n、n\*、o、o

\*, p および p\* は、それぞれ相互に独立して 0 または

1 であり、D は、R<sup>1</sup> または式 V、VI または VII

【化7】

\*1. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2449~2453;

S. Sukrow および K. Mölling, EMBO J. 7

※る。それから、適度~良好な活性度を有する僅かな数の

他の阻害剤が報告されている [S. Billich 等,

J. Biol. Chem. 34, (1988), 179

05~17098; M. Moore 等, Bioche

m. Biophys. Res. Comm., 159,

(1989), 420~425; A. D. Richar

ds, R. Roberts, B. M. Dunn, M.

C. Graves および J. Kay, FEBS Let

t., 247 (1989), 113~117)。

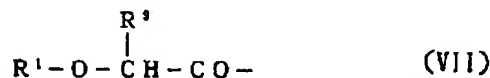
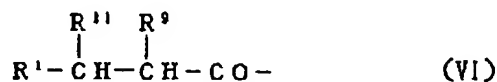
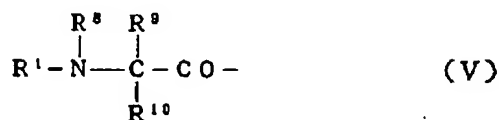
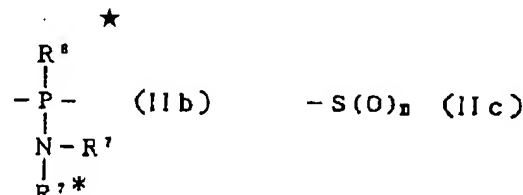
【0006】ペプスタチン A の高い投与量は、生合成に おいて、核蛋白質 p24 の形成およ

★の化合物およびその生理学的に許容し得る塩に関するものである。

【0008】上記式において Q は、式 IIa、IIb ま

たは IIc

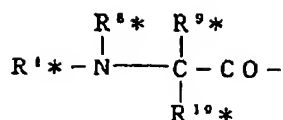
20 【化6】



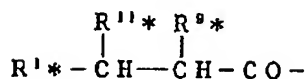
の基であり、そして D\* は R<sup>1</sup> \* または式 V\*, VI\* または VII\*

【化8】

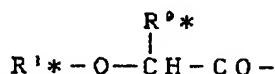
21



(V\*)



(VI\*)



(VII\*)

の基であり、 $R^1$  および  $R^1*$  は、それぞれ相互に独立して (a<sub>1</sub>) 水素、カルボキシル、( $C_1 \sim C_{18}$ ) -アルキル [該アルキルは、場合によっては単一的または二重的に不飽和であってもよくそして場合によっては、メルカプト、ヒドロキシル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシ、カルバモイル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルカノイルオキシ、カルボキシル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、場合によっては1、2または3個の ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル基により置換されていてもよいアミジノ、場合によっては1または2個のベンジルオキシカルボニル基によりまたは1、2、3または4個の ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル基により置換されていてもよいグアニジノ、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ、ジ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルコキシカルボニルアミノ、( $C_7 \sim C_{18}$ ) -アルアルコキシカルボニル、( $C_7 \sim C_{18}$ ) -アルアルコキシカルボニルアミノ、フェニル- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルスルホニル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルスルフィニル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルチオ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、スルファモイル、スルホ、カルボキサミド、ホルミル、ヒドラゾノ、イミノ、基  $CONR^{12}$ 、 $R^{13}$  または  $CONR^{12} * R^{13} *$  の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一、二または三環式 ( $C_3 \sim C_{18}$ ) -シクロアルキル、( $C_3 \sim C_{18}$ ) -シクロアルキル- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル [式中、シクロアルキル部分

20

30

40

50

22

フィニル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルコキシカルボニルアミノ、( $C_8 \sim C_{12}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ、ジ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、( $C_8 \sim C_{14}$ ) -アリール、( $C_8 \sim C_{14}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルまたは ( $C_8 \sim C_{14}$ ) -アリール- ( $C_8 \sim C_8$ ) -シクロアルキル [式中、アリール部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、モノ-、ジ-またはトリヒドロキシ- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノ-またはジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキルアミノカルボニル、ニトロ、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシ、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシカルボニル、アミノ、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ、ジ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキル、ジ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキルアミノ- ( $C_1 \sim C_7$ ) -アルキル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、( $C_1 \sim C_7$ ) -アルコキシスルホニル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルスルホニル、スルホ- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル、グアニジノ- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルおよび ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル、Het- ( $C_3 \sim C_8$ ) -シクロアルキル、Het- ( $C_3 \sim C_8$ ) -シクロアルキル- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、Het- ( $C_3 \sim C_8$ ) -シクロアルコキシ- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、Het-チオ- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキル、Het-チオ- ( $C_3 \sim C_8$ ) -シクロアルキル、Het-チオ- ( $C_3 \sim C_8$ ) -シクロアルキル- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル [Hetは、それぞれの場合において、5~7員の一環式環系または8~10員の二環式環系の基であり、該基はベンゾ-縮合していてもよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元

23

素としてN、O、S、NO、SO、SO<sub>2</sub>からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~6個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては、(a<sub>1</sub>)において(C<sub>6</sub>~\*

(a<sub>2</sub>) 式VIIIまたはVIII\*

R<sup>1</sup>\*-W (VIII)

〔式中、R<sup>1</sup>\*およびR<sup>1</sup>\*は、それぞれ(a<sub>1</sub>)においてR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*として定義した通りでありそしてWまたはW\*は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO-、-S-、-NHSO<sub>2</sub>-、-NHCO-、-CH(OH)-、-N(OH)-または-CO-V-〔式中、Vは1~10個のアミノ酸を有するペプチドである〕である〕の基であるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*が、相互に独立して、それぞれR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*およびそれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有しそして炭素は別として1個の硫黄原子(この原子は場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a<sub>3</sub>)天然に存在するアルドテトロース、アルドペントース、アルドヘキソース、ケトペントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル基であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>2</sup>\*は、相互に独立して、(a<sub>1</sub>)または(a<sub>2</sub>)においてそれぞれR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*として定義した通りであるかまたはそれぞれR<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR<sup>3</sup>およびR<sup>3</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒に、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R<sup>3</sup>およびR<sup>3</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルであり、R<sup>5</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)-アルケニルまたはアルキニル、(C<sub>7</sub>~C<sub>20</sub>)-アリールアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>)-アリール、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートブドドラッグであり、R<sup>6</sup>は、酸素または硫黄であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>7</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)-アルケニルまたはアルキニル、(C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>)-アリール

24

\*C<sub>14</sub>)-アリールに対して定義したようにおよび(または)オキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換されていてもよい〕または基NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>またはNR<sup>12</sup>\*R<sup>13</sup>\*であるか、または

R<sup>1</sup>\*-W\* (VIII\*)

ル、(C<sub>7</sub>~C<sub>20</sub>)-アリールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕であるかまたは一緒に、2~6個の炭素原子を有する環を形成し、R<sup>8</sup>およびR<sup>8</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルであるか、または、それぞれR<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、それぞれ(a<sub>1</sub>)においてR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*として定義した通りであるか、それぞれヒドロキシルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルカノイルオキシであるか、または、それぞれR<sup>10</sup>およびR<sup>10</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒に、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それぞれR<sup>11</sup>およびR<sup>11</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよいまたは1個の窒素原子を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系(環系は場合によってはアミノにより置換されていてもよい)を形成し、R<sup>10</sup>およびR<sup>10</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルであり、R<sup>11</sup>およびR<sup>11</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルカノイルオキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルであり、R<sup>12</sup>、R<sup>12</sup>\*、R<sup>13</sup>およびR<sup>13</sup>\*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル〔該アルキル基は、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシにより置換されていてもよい〕、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール- (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*に対して記載したようにアリール部分において置換されていてもよい〕、HetまたはHet- (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル〔HetはR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*に対して記載したように定

義される)であるか、または、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  または  $R^{12} *$  および  $R^{13} *$  は、これらを結合している窒素原子と一緒に、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてもよいそして ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキルにより置換されていてもよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、式Iの上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基 ( $-\text{CONH}-$ ) は、 $-\text{CH}_2\text{N}$   $R^{14}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  (シスおよびトランス)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})\text{CH}_2-$  および  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})\text{NH}-$  によってまたはさもなければ逆極性のアミド基 ( $-\text{NHCO}-$ ) によって置換されていてもよく、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それぞれ相互に独立して、水素または ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキルである。

【0009】明細書の説明において使用される命名法は、アミノ酸に対する一般的な実施化に従う、換言すれば、アミノ基はそれぞれのアミノ酸の左にありそしてカルボキシル基はそれぞれのアミノ酸の右にある。相当する説明は、アザアミノ酸およびイミノ酸にも適用される。

【0010】カイラル性である天然または非天然のアミノ酸は、DまたはL形態で存在する。D-アミノ酸が好ましい。以下の例をあげることができる。Aad、Abu、 $\gamma$ Abu、ABz、2ABz、 $\epsilon$ Aca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、 $\beta$ Aib、Ala、 $\beta$ Ala、 $\Delta$ Ala、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、(Cys)<sub>2</sub>、Cyta、Daa、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、 $\beta$ Lys、 $\Delta$ Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orm、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、 $\Delta$ Pro、Pse、Pya、Pyrr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、 $\beta$ Thi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、Nal、Tbg、Npg、Chg、Thia (例えば、Houben-Weyl, Methode n der organischen Chemie

(Methods of Organic Chemistry), Volume XV/1および2, Stuttgart, 1974を参照されたい)。

【0011】アザアミノ酸は、中心の-CHR-または-CH<sub>2</sub>-単位が-NR-または-NH-より置換された天然または非天然アミノ酸である。イミノ酸は、一般に、アミノ基がモノ置換された天然または非天然アミノ酸を意味する。この点に関して、特に、場合によっては前述したように置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルにより置換された化合物をあげることができる。また、次の群からの複素環式化合物が適している。

ピロリジン-2-カルボン酸；

ピペリジン-2-カルボン酸；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；

デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；

オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；

デカヒドロキノリン-2-カルボン酸；

オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

2-アザピシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸；

2-アザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン酸；

2-アザピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボン酸；

2-アザスピロ [4. 4] ノナン-3-カルボン酸；

2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-カルボン酸；

スピロ [(ピシクロ [2. 2. 1] -ヘプタン) -2, 3-ピロリジン-5-カルボン酸]；

スピロ [(ピシクロ [2. 2. 2] オクタン) -2, 3-ピロリジン-5-カルボン酸]；

2-アザトリシクロ [4. 3. 0. 1<sup>6</sup>·<sup>9</sup>] デカン-3-カルボン酸；

デカヒドロシクロヘプタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

デカヒドロシクロオクタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボン酸；

オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸；

2, 3, 3a, 4, 6a-ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

2, 3, 3a, 4, 5, 7a-ヘキサヒドロインドール-2-カルボン酸；

テトラヒドロチアゾール-4-カルボン酸；

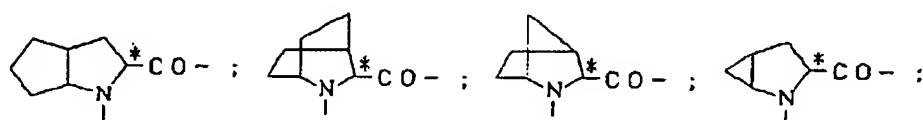
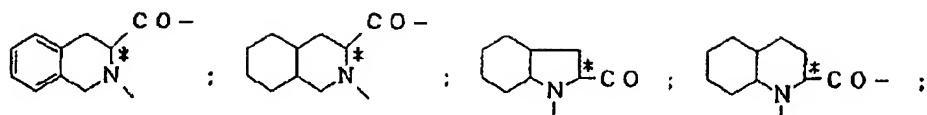
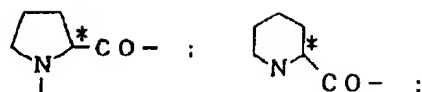
イソキサゾリジン-3-カルボン酸；

ピラゾリジン-3-カルボン酸；

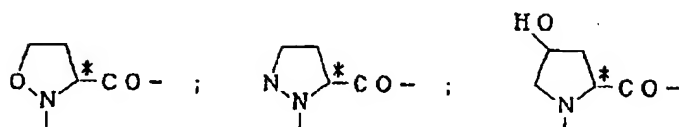
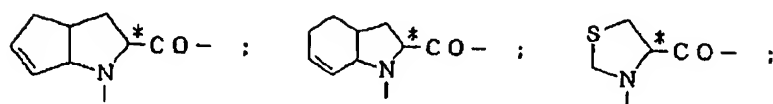
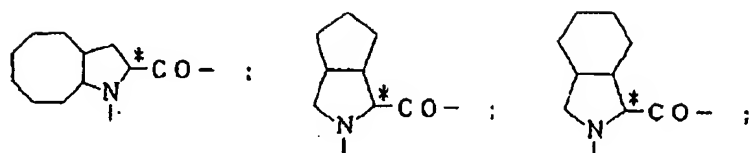
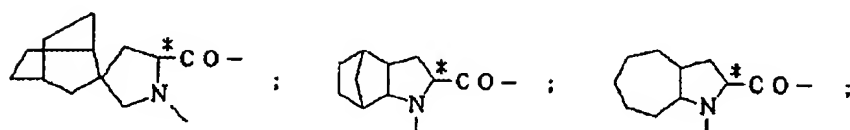
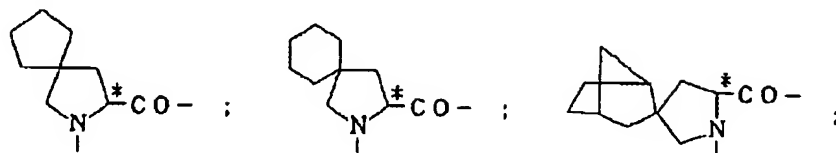
ヒドロキシプロリン-2-カルボン酸；(これらはすべて場合によっては置換されていてもよい)

【0012】

\* \* 【化9】



【化10】



【0013】 上述したグリコシルは、特に、微生物、植物、動物またはヒト中に存在する天然のD-またはL-モノサッカライド、例えばリボース (Rib)、アラビノース (Ara)、キシロース (Xyl)、リキソース (Lyx)、アロース (All)、アルトロース (Alt)

t)、グルコース (Glc)、マンノース (Man)、グルコース (Gul)、イドース (Ido)、ガラクトース (Gal)、タロース (Tal)、エリスロース (Ery)、スレオース (Thr)、プシコース (Psi)、フラクトース (Fru)、ソルボース (Sor)

r)、タガトース (Tag)、キシロース (Xu)、フコース (Fuc)、ラムノース (Rha)、オリボース (Oli)、オレオース (Olo)、ミカロース (Myc)、ロードサミン (RN)、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc)、N-アセチルマンノサミン (ManNAc) またはジサッカライド、例えばマルトース (Mal)、ラクトース (Lac)、セロビオース (Cel)、ゲンチビオース (Gen)、N-アセチルラクトサミン (LacNAc)、チトビオース (Chit)、 $\beta$ -ガラクトピラノシルー (1-3)-N-アセチルガラクトサミンおよび $\beta$ -ガラクトピラノシルー (1-3)-または-(1-4)-N-アセチルグルコサミンおよびそれらの合成誘導体、例えば2-デオキシ-、2-アミノ-、2-アセトアミド-または2-ハロゲン-好ましくはプロモ-およびヨード-糖から誘導される。

【0014】式(I)の化合物のカイラルティーの中心は、RまたはSまたはR, S配置を有す。アルキルは、直鎖状であってもまたは分枝鎖状であってもよい。相当する説明は、それから誘導された基、例えばアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイル、およびアルアルキルにも適用される。シクロアルキルは、また、例えば4-メチルシクロヘキシルまたは2, 3-ジメチルシクロペンチルのようなアルキル-置換された基を意味する。ビスシクロアルキルまたはトリシクロアルキルは、場合によっては非対称的に分布された二重結合を含有していてもよいそして場合によっては、また、非環式の脂肪族側鎖により置換されていてもよい同素環式の脂肪族の非芳香族性基を意味する。この型の基が、構成されている2個または3個の環は、縮合しているかまたはスピロ結合しておりそして環炭素原子または側鎖炭素原子により結合している。これらの基の例は、ボルニル、ノルボルニル、ピナニル、ノルピナニル、カラニル、ノルカラニル、ツージャニル、アダマンチル、ビスシクロ[3. 3. 0]オクチル、ビスシクロ[4. 4. 0]デシル、ビスシクロ[1. 1. 0]プチル、スピロ[3. 3]ヘプチル置換分である。

【0015】もしも該環状基が1個より多くの置換分を有する場合は、これらは相互に関してシスおよびトランスであることができる。(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリールは、例えば、フェニル、ナフチル、ピフェニルまたはフルオレニルである。フェニルおよびナフチルが好ましい。相当する説明は、それから誘導された基、例えばアリールオキシ、アロイル、アルアルキルおよびアルアルコキシにも適用される。アルアルキルは、限定されるものではないが例えばベンジル、1-および2-ナフチルメチルのような(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルに結合した非置換または置換された(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール基を

意味する。

【0016】上述した定義の意義内のHet基は、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、 $\beta$ -カルボリニルまたはこれらの基のベンゾ-縮合したシクロペンター、シクロヘキサ-またはシクロヘプター-縮合誘導体である。これらの複素環式基は、1個の窒素原子上においてオキシド、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、例えばメチルまたはエチル、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、例えばベンジルによりおよび(または)1または2個以上の炭素原子上において(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、例えばメチル、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、例えばベンジル、ハロゲン、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、例えばメトキシ、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、例えばベンジルオキシまたはオキシにより置換されていてもよくそして部分的または完全に飽和であってもよい。このような基の例は、2-または3-ピロリル、フェニルピロリル、例えば4-または5-フェニル-2-ピロリル、2-フリル、2-チエニル、4-イミダゾリル、メチルイミダゾリル、例えば1-メチル-2-, 4-または5-イミダゾリル、1, 3-チアゾール-2-イル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 3-または4-ピリジル1-オキシド、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、2-, 3-または5-インドリル、置換された2-インドリル、例えば1-メチル-, 5-メチル-, 5-メトキシ-, 5-ベンジルオキシ-, 5-クロロ-または4, 5-ジメチル-2-インドリル、1-ベンジル-2-または3-インドリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-インドリル、シクロヘプタ[b]-5-ピロリル、2-, 3-または4-キノリル、1-, 3-または4-イソキノリル、1-オキシ-1, 2-ジヒドロ-3-イソキノリル、2-キノキサリニル、2-ベンゾフラニル、2-ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[e]インドール-2-イルまたは $\beta$ -カルボリン-3-イルである。

【0017】部分的に水素添加されたまたは完全に水素添加された複素環式環の例は、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、例えば2-, 3-または4-N-メチルピロリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、ベンゾジオキサニルである。

【0018】ハロゲンは、弗素、塩素、臭素または沃素、特に弗素または塩素である。式(I)の化合物の塩は、特に、薬学的に使用することのできるまたは非毒性の塩である。この型の塩は、例えば、アルカリ金属また



はアルカリ土類金属、例えばNa、K、MgおよびCaまたは生理学的に許容し得る有機アミン、例えばトリエチルアミンおよびトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンを使用して、酸基、例えばカルボキシルを含有する式(I)の化合物により形成される。

【0019】塩基性基、例えばアミノ基またはグアニジノ基を含有する式(I)の化合物は、例えば塩酸、硫酸または磷酸のような無機酸および例えば酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸またはスルホン酸と塩を形成する。

【0020】ホスフェートプロドラッグは、例えばH. Bundgaard "Design of Prodrugs" Elsevier Amsterdam 1985, 70頁以下に記載されている。このようなプロドラッグ形態の例は、グリセリルエステル、1, 2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルおよび1-メチル-2-ニトロエチルエステルである。好ましい薬学的に許容し得る陽イオンは、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、アンモニウムおよびトリエチルアンモニウムである。

【0021】式Iの好ましい化合物は、\*を有するおよび有していない基および記号がそれぞれの場合において同一である化合物である。さらに、式Iの特に好ましい化合物は、Qが式IIaまたはIIbの基であり、Yが酸素または硫黄であり、A、A\*、D、D\*、n、n\*、o、o\*、pおよびp\*が前述した通りであり、E、E\*、F、F\*、GおよびG\*が、それぞれ独立して、天然または非天然の $\alpha$ -アミノ酸または $\alpha$ -イミノ酸であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、(a<sub>1</sub>) 水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>)-アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的に不飽和であってもよくそして場合によっては、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、カルバモイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、F、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルスルホニル、基CO\*

(a<sub>2</sub>) 式VIIまたはVII\*

R<sup>1</sup>\*-W (VII\*)

〔式中、R<sup>1</sup>\*およびR<sup>1</sup>\*はそれぞれ(a<sub>1</sub>)においてR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*として定義した通りでありそしてWおよびW\*はそれぞれ-CO-、-O-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO-、-S-、-NHCO-または-CH(OH)-である〕の基であるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*が、相互に独立して、それぞれR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*

\*NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>またはCONR<sup>12</sup>\*R<sup>13</sup>\*からなる系からの2個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは4個までの(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシにより置換されていてもよい)、一または二環式(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル〔シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、カルボキシル、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノおよびジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、カルボキサミド、モノ-またはジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、Het、Het-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、Het-(C<sub>6</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、Het-チオ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、Het-チオ-(C<sub>6</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル〔Hetはそれぞれの場合において5~6員の一環式または8~10員の二環式環系(これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO<sub>2</sub>からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~4個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては(a<sub>1</sub>)において(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)-アリールに対して定義したようにモノ-またはジ-置換されていてもよい)の基である)または基NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>またはNR<sup>12</sup>\*R<sup>13</sup>\*であるか、または

R<sup>1</sup>\*-W\* (VII\*)

\*およびこれらを結合している原子と一緒に、5~8個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい一環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a<sub>3</sub>) 上述したようなグリコシル基であ

り、 $R^2$  および  $R^2 *$  が、それぞれ相互に独立して、  
 (b<sub>1</sub>) 水素、カルボキシル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) - アルキル (該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によってはヒドロキシル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルコキシ、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルキルチオ、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルキルスルフィニル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルキルスルホニル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルコキシカルボニル、Cl、Br、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N、N' ジー (ベンジロキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、( $C_7 \sim C_{15}$ ) - アルアルコキシカルボニル、( $C_1 \sim C_8$ ) - アルコキシカルボニルアミノ、( $C_7 \sim C_{16}$ ) - アルアルコキシカルボニルアミノまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個までの同一または異なる基により置換されていてもよい)、( $C_3 \sim C_{12}$ ) - シクロアルキル、( $C_3 \sim C_{12}$ ) - シクロアルキル - ( $C_1 \sim C_3$ ) - アルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) - アリール、( $C_6 \sim C_{14}$ ) - アリール - ( $C_1 \sim C_3$ ) - アルキル (アリール部分は、それぞれの場合において場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルコキシ、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルキル、( $C_1 \sim C_7$ ) - アルコキシカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい)、Het - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル (Het は、環員として少なくとも1個の炭素原子、1~4個の窒素原子および (または) 1~2個の硫黄原子および (または) 1~2個の酸素原子を有し、そして場合によってはアリール部分に対して上述したようにモノ-またはジ置換されていてもよい、5-または6-員の一環式または9~10-員の一環式の、場合によっては部分的にまたは完全に水素添加されていてもよいヘテロ芳香族化合物の基である) であるか、または (b<sub>2</sub>) それぞれ  $R^4$  および  $R^4 *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペリジン (これらのそれぞれは、また、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合していてもよい) を形成するか、またはそれぞれ  $R^3$  および  $R^3 *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、3~8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、 $R^3$  および  $R^3 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、 $R^4$  および  $R^4 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルであり、 $R^5$  が水素、( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) - アルケニルまたはアルキニル、( $C_7 \sim C_{20}$ ) - アリールアルキル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) - アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1、2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルま

たは1-メチル-2-ニトロエチルエステルであり、 $R^6$  が酸素または硫黄であり、 $R^7$  が上述した通りであり、 $R^6$  および  $R^6 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、( $C_1 \sim C_8$ ) - アルキルであるか、またはそれぞれ  $R^9$  および  $R^9 *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペリジン (これらのそれぞれは、さらにシクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合することができる) を形成し、 $R^9$  および  $R^9 *$  が、それぞれ相互に独立して、(b<sub>1</sub>) においてそれぞれ  $R^2$  および  $R^2 *$  として定義した通りであるかまたは ( $C_1 \sim C_8$ ) - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ  $R^{10}$  および  $R^{10} *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれ  $R^{11}$  および  $R^{11} *$  およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有しそして炭素のほか、また、1個の硫黄原子 (これは、場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい) を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、 $R^{10}$  および  $R^{10} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素または ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルであり、 $R^{11}$  および  $R^{11} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、( $C_1 \sim C_4$ ) - アルカノイルオキシまたは ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルであり、 $R^{12}$ 、 $R^{12} *$ 、 $R^{13}$  および  $R^{13} *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、( $C_1 \sim C_8$ ) - アルキル (これは、アミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、ジ - ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルコキシにより置換されていてもよい)、( $C_1 \sim C_4$ ) - アルコキシカルボニル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) - アリール (これは、 $R^1$  および  $R^1 *$  に対して記載したように置換されていてもよい)、( $C_6 \sim C_{10}$ ) - アリール - ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルコキシカルボニル、Het または Het - ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキル (Het は、 $R^1$  および  $R^1 *$  に対して記載したように定義される) であり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 (-CONH-) が、-CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup> -, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -COCH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>-, -COO- からなる基によってまたはさもなければ逆極性のアミド基 (-NHCO-) によって置換されていてもよく、 $R^{14}$  が水素または ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0022】式Iの特に好ましい化合物は、Qが式IIaまたはIIbの基であり、Y、A、A\*、D、D\*、n、n\*、o、o\*が上述した通りであり、pおよびp\*が1であり、 $R^1$  および  $R^1 *$  が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) - アルキル、( $C_3 \sim C_8$ ) - シクロアルキル、( $C_3 \sim$

C<sub>8</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、フェニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル [これは、フェニル部分において上述したように置換されていてもよい]、トリフェニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、場合によっては保護されたモノーまたはジ-アミノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、またはアミノ - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルまたはアミノ - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピル、モノー、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンターまたはヘキサヒドロキシ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキルまたはアルカノイル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコシカルボニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルスルホニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルスルフィニル、モノー、ジ-、トリヒドロキシ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルスルホニル、モノー、ジ-、トリヒドロキシ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルスルフィニル、モノー、ジ-、トリ-、またはテトラ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルカノイルオキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>11</sub>) - アルカノイル、ジ- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルキルアミノ - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>11</sub>) - アルカノイル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>9</sub>) - シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された (C<sub>3</sub> ~ C<sub>9</sub>) - シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された (C<sub>3</sub> ~ C<sub>9</sub>) - シクロアルキルスルホニル、(C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>11</sub>) - アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルスルホニルまたは (C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニル、スルホニル [これらのそれぞれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルコキシまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アルコシカルボニルにより置換されていてもよい]、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコシカルボニル、置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコシカルボニル、例えば2 - (トリメチルシリル) エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルまたは1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) - アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコシカルボニル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル [これらのそれぞれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている]、例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルベンチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペンシル、デオキシヘキソケトシル、デオキシペンシル、アルドヘキソシル、アルドペンシル、デオキシヘキソアルドシル、デオキシペンシルアルドシル、2-アミノ-2-デオキシヘ

キソシル、2-アセトアミド-2-デオキシヘキソシル、ラクトシルまたはマルトシル [結合した糖はピラノースまたはフラノース形態にあることが可能である]、Het - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、Het - カルボニルまたはスルホニル、Het - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルカルボニルまたはスルホニル、Het - メルカプト - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルカルボニルまたはスルホニル [Het は、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリジル、ピベリジル、ピベラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル [また、これらは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコシカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノーまたはジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい] であり、R<sup>2</sup> および R<sup>2</sup> \* が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル [これは、場合によっては、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキルスルホニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N, N' - ジー (ベンジルオキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルコシカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) - アルコシカルボニルアミノ、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルコシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) - アルキル [アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルコシカルボニルおよびアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、またはHet - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル [Het は、R<sup>1</sup> および R<sup>1</sup> \* に対するように定義されるかまたはフリル、ピラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである] であり、R<sup>3</sup> および R<sup>3</sup> \* が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、R<sup>4</sup> および R<sup>4</sup> \* が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> およ

37

びR<sup>7</sup>が、上述した通りであり、R<sup>8</sup>およびR<sup>8</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、またはn-プロピルであるか、またはそれぞれR<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒にあって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、R<sup>2</sup>およびR<sup>2</sup>\*に対するように定義されるかまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれR<sup>10</sup>およびR<sup>10</sup>\*およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5~7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれぞれR<sup>11</sup>およびR<sup>11</sup>\*と一緒にあってチオクロマン系(硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてもよい)を形成し、R<sup>10</sup>およびR<sup>10</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、R<sup>11</sup>およびR<sup>11</sup>\*が、上述した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、上述したように置換されていてもよく、R<sup>14</sup>が、水素またはメチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0023】式Iのさらに特に好ましい化合物は、Qが式I Iaの基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル、第3ブチルスルホニルまたはイソブチルスルホニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-モノ-、ジ-またはトリヒドロキシアルキルスルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは2-ヒドロキシプロピルスルホニル、ヒドロキシー(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルカノイル、例えば2-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシブチリルまたは2-ヒドロキシー-3-メチルブチル、モノ-、ジ-、トリ-またはテトラ-ヒドロキシー(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、例えば1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルカノイルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、(C<sub>1</sub>~C<sub>11</sub>)-アルカノイル、例えばn-デカノイル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、40 ピパロイル、イソバレリルまたはイソブチリル、アミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>11</sub>)-アルカノイル、例えば3-アミノ-3, 3-ジメチルプロピオニル、4-アミノブチリル、5-アミノペンタノイル、6-アミノヘキサノイル、N-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、例えば4-N-第3ブトキシカルボニルアミノブチリル、5-N-第3ブトキシカルボニルアミノペンタノイル、6-N-第3ブトキシカルボニルアミノヘキサノイル、ジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>2</sub>~C<sub>11</sub>)-アルカノイル、

38

例えばジメチルアミノアセチル、(C<sub>8</sub>~C<sub>9</sub>)-シクロアルキルカルボニル、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルまたはシクロヘキシルカルボニル、アミノ-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキルカルボニル、例えば2-アミノシクロプロピルカルボニル、3-アミノシクロブチルカルボニル、3-アミノシクロペンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシルカルボニル、アミノ-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキルスルホニル、例えば3-アミノシクロペンチルスルホニル、4-アミノシクロヘキシルスルホニル、フェニル、トリフェニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)-アルキル、例えばトリフェニルメチル、2-トリフェニルエチル、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、例えばベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>~C<sub>11</sub>)-アルカノイル、例えばフェニルアセチル、フェニルプロパノイルまたはフェニルブタノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル(これらのそれぞれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、20 (C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい)、例えば4-クロロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、2-メトキシカルボニルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、ベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ(これらのそれぞれは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい) 40 例えば4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニル、4-クロロベンジルチオ、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>)-アルカノイル(これは、ヒドロキシル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい) 例えば2-アミノ-1-ヒドロキシー-4-メチルペンチル、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリールまたは(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピルまたはN-第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルプロピル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルコキシカルボニル、例えば2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニル、例

えばベンジルオキシカルボニル、1-または2-ナフ  
 ルメトキシカルボニル、または9-フルオレニルメトキ  
 シカルボニル、1-デオキシヘキソケトシル、または1-  
 デオキシペンタケトシル、例えば1-デオキシフラク  
 トス-1-イル、1-デオキシソルボス-1-イルまたは  
 1-デオキシリブ로스-1-イル、ヘキソシルまたは  
 ペントシル、例えばマンノシル、グルコシルまたはガラ  
 クトシル、キシロシル、リボシルまたはアラビノシル、  
 6-デオキシヘキソシル、例えばラムノシル、フコシル  
 またはデオキシグルコシル、アミノ糖残基、例えば2-  
 アミノ-2-デオキシグルコシル、2-アセトアミド-  
 2-デオキシグルコシル、2-アミノ-2-デオキシガラ  
 クトシルまたは2-アセトアミド-2-デオキシガラ  
 クトシル、ラクトシル、マルトシル〔結合した糖はピラ  
 ノースまたはフラノース形態にあることができる〕、H  
 e t-カルボニルまたはH e t-スルホニル、例えばビ  
 ベリジノ-4-カルボニル、モルホリノ-4-カルボニ  
 ル、ピロリル-2-カルボニル、ピリジル-3-カルボ  
 ニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビベリ  
 ジルカルボニル、4-アミノ-1-ビベリジルカルボ  
 ニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビベリ  
 ジルスルホニル、4-アミノ-1-ビベリジルスルホ  
 ニル、H e t-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、例えば2-ピ  
 リジル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、3-ピリジル-  
 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、4-ピリジル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-  
 アルキル、H e t-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルカノイ  
 ル、例えば2-ピリジル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルカノイ  
 ル、3-ピリジル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルカノイル、4-  
 ピリジル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルカノイル、H e t-  
 メルカプト-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)-アルキルカルボニル、例  
 えば2-ピリジルチオアセチル、〔H e tは、それぞ  
 れの場合において、ピロリル、イミダゾリル、ピリ  
 ジル、ピリミジル、ピロリル、ビベリルまたはモル  
 ホリノでありそしてこれらは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、  
 (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-  
 アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミ  
 ノ、モノ-またはジ- (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルアミノか  
 らなる群からの1または2個の同一または異なる基  
 により置換されていてもよい〕であり、R<sup>2</sup> およびR<sup>2</sup>  
 \*が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチ  
 ル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソ  
 ブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキ  
 シル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチ  
 ル、シクロヘプチルメチル、4-メチルシクロヘキシル  
 メチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒ  
 ドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェ  
 ニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチ  
 ル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチ  
 ルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3  
 ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒド  
 ロキシ

ベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシ  
 ベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジ  
 メトキシベンジル、(ベンゾジオキソラン-4-イル)  
 メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-  
 ヒドロキシエチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジ  
 ルメチル、4-ピリジルメチル、2-(4-ピリジル)エ  
 チル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-  
 (2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチ  
 ル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イ  
 ルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチ  
 ル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-  
 イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ピラゾリ  
 ルメチル、4-ピリミジルメチル、2-ベンゾ〔b〕チ  
 エニルメチル、3-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、2-フ  
 リルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチル  
 スルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチ  
 ルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup>\*, R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>\*, R<sup>10</sup> および  
 R<sup>10</sup>\*が、それぞれ水素であり、R<sup>5</sup>、水素、(C<sub>1</sub>  
 ~C<sub>6</sub>)-アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオン  
 の1当量であり、R<sup>6</sup>が、酸素であり、R<sup>8</sup> およびR<sup>8</sup>  
 \*が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、または  
 それぞれR<sup>9</sup> およびR<sup>9</sup>\*およびこれらを結合している  
 原子と一緒にあって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ  
 ソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成  
 し、R<sup>9</sup> およびR<sup>9</sup>\*が、それぞれ相互に独立して、  
 それぞれR<sup>2</sup> およびR<sup>2</sup>\*として定義されるかまたはヒ  
 ドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グ  
 アニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイ  
 ルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メル  
 カプトメチル、(1-メルカプト-1-メチル)エチル、  
 アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピ  
 ル、4-アミノブチル、N, N-ジメチルアミノ、N,  
 N'-ジ- (ベンジルオキシカルボニル) グアニジノ  
 プロピル、2-ベンジルオキシカルボニルエチル、ベン  
 ジルオキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボ  
 ニルアミノプロピルであり、R<sub>11</sub> およびR<sub>11</sub>\*は、それ  
 ぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセ  
 トキシであり、本発明の上述した化合物の主鎖中の1  
 または2個以上のアミド基(-CONH-)は、-CH<sub>2</sub>N  
 R<sup>14</sup>または-CH(OH)CH<sub>2</sub>-より置換されて  
 いてもよく、R<sup>14</sup>が、水素またはメチルである化合物  
 および生理学的に許容し得る塩である。

【0024】本発明の非常に特に好ましい化合物は、Q  
 が、式I Iaの基であり、R<sup>1</sup> およびR<sup>1</sup>\*が、それぞ  
 れ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C<sub>1</sub>~  
 C<sub>6</sub>)-アルキルスルホニル例えばメチルスルホニル、  
 第3ブチルスルホニルまたはイソプロピルスルホニル、  
 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-モノまたはジヒドロキシルアルキルス  
 ルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは  
 2-ヒドロキシプロピルスルホニル、モノ-、ジ-また

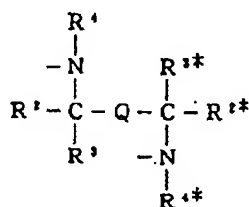
はトリヒドロキシ- ( $C_1 \sim C_3$ ) -アルキル、例えば 1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニルまたは1-または2-ナフチルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、( $C_1 \sim C_4$ ) -アルカノイルオキシ- ( $C_1 \sim C_6$ ) -アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、フェニル、トリフェニルメチル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、例えばベンジル、ベンゼンスルホニル〔これは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、例えばベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、-スルフィニルまたは-チオ〔これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、例えば4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたは4-クロロベンジルチオ、Het-カルボニルまたはHet-スルホニル、例えば4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ピペリジルカルボニル、4-アミノ-1-ピペリジルカルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ピペリジルスルホニル、4-アミノ-1-ピペリジルスルホニル、Het- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルカノイル、例えば2-ピリジルアセチルまたは3-ピリジルアセチル、Het-メルカプト- ( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルカルボニル、例えば2-ピリジルチオアセチル〔Hetは、それぞれの場合においてピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、ピペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシカルボニルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、アミノ- ( $C_3 \sim C_6$ ) -シクロアルキルカルボニル、例えば2-アミノシクロプロピルカルボニル、3-アミノシクロブチルカルボニル、3-アミノシクロペンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシルカルボニル、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルカノイル〔これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル、場合によつては保護されていてもよいアミノ-置換フェニル-またはシクロヘキシル- ( $C_1 \sim C_6$ ) -アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピルまたはN-第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルプロピル、アミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) -ア

ルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、1-デオキシヘキソケトシルまたは1-デオキシペンタケトシル、例えば1-デオキシフラクトース-1-イル、1-デオキシソルボス-1-イルまたは1-デオキシリブ로스-1-イル、ヘキソシルまたはペンタシル、例えばマンノシル、グルコシル、またはガラクトシル、またホキシロシル、リボシルまたはアラビノシル〔結合した糖は、ピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕であり、 $R^2$  および $R^3$  \*が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチルまたは2-(4-ピリジル)エチルであり、 $R^3$ 、 $R^3$  \*、 $R^4$ 、 $R^4$  \*、 $R^{10}$  および $R^{10}$  \*が、それぞれ水素であり、 $R^5$  および $R^6$  が、上述したように定義されるものであり、 $R^8$  および $R^9$  \*が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれ $R^9$  および $R^9$  \*およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 $R^9$  および $R^9$  \*が、それぞれ相互に独立して、上記においてそれぞれ $R^9$  および $R^9$  \*として定義した通りであり、 $R^{11}$  および $R^{11}$  \*が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH<sub>2</sub>NH-または-CH-(OH)CH<sub>2</sub>-により置換されていてもよい化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。

【0025】さらに、式Iの特に好ましい化合物は、\*を有しているおよび\*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式IIaの基であり、Yが、酸素であり、Aが、式IV〔式中、E、FまたはGは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Nva、Nle、Phe、Tyr、AspまたはGluでありそしてn+o+pが0または1である〕の基であり、Dが、 $R^1$  または式VまたはVIの基であり、 $R^1$  が、水素、( $C_1 \sim C_8$ ) -アルキルスルホニル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_2$ ) -アルキル、トリフェニルメチル、( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシカルボニルまたは( $C_6 \sim C_{10}$ ) -アリール- ( $C_1 \sim C_2$ ) -アルコキシカルボニルであり、 $R^2$  が、水素、フェニルまたはベンジルであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および $R^{11}$  が水素であり、 $R^5$  が、

酸素であり、そしてR<sup>9</sup>が、水素、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、インドール-2-イル-メチルまたはインドール-3-イル-メチルである化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。同様に非常に好ましいものとしてあげることのできる化合物は、\*を有しているおよび\*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式I Iaの基であり、Yが、酸素であり、Aが式IV(式中、E、FまたはGは、Val、Phe、Ile、またはAspでありそしてn+o+pは、0または1である)の基であり、Dが、R<sup>1</sup>または式VまたはVIの基であり、R<sup>1</sup>が、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキルスルホニル、フェニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)-アルキル、トリフェニルメチル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシカルボニルまたはフェニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)-アルコキシカルボニルであり、R<sup>2</sup>が、水素、フェニルまたはベンジルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が水素であり、R<sup>6</sup>が、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルであり、R<sup>8</sup>が、酸素であり、そしてR<sup>9</sup>が、水素、イソプロピル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチルまたはインドール-2-イル-メチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0026】本発明は、また、末端カルボキシル基を有するフラグメントまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当するフラグメントにカップリングさせ、\*30



の基である。

【0029】標的分子が、対称的でない場合は、凡らく末端アミノ基に対して保護されている式XV~XVII Iのフラグメントとは別な他のフラグメントを使用することができる。アミド結合を生成するのに適した方法は、例えば、Houben-Weyl, Methode der organischen Chemie, Volume 15/2; Bodansky等, Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) またはGross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press, 50

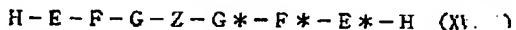
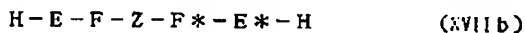
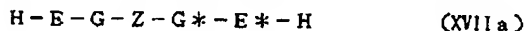
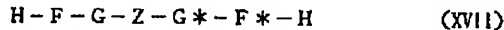
\*必要に応じて、他の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を除去しそして必要に応じて、この方法で得られた化合物をその生理学的に許容し得る塩に変換することからなる式(I)の化合物を製造する方法に関するものである。

【0027】末端カルボキシル基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。



相当する説明は、\*を有する同様な基にも適用される。

【0028】末端アミノ基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。



上記式において、Zは式(XIX)

【化10】



New York 1979)に記載されている。好ましくは、次の方法が使用される。アルコール成分としてN-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは3-ヒドロキシ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンを使用する活性エステル法、ジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)のようなカルボジイミドまたはn-プロパンホスホン酸無水物(PPA)を使用するカップリングおよび塩化ピバロイルまたはクロロギ酸エチルまたはイソブチルを使用する混合無水物法、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)のようなホスホニウム試薬または2-(1H-ベンゾトリアゾ-



45

ルー1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) のようなウロニウム試薬を使用するカップリング。

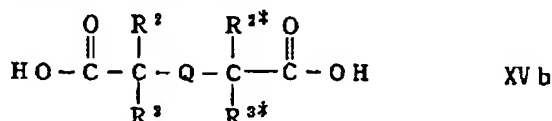
【0030】 (a) 式 (V) または (V\*) によりカバーされる式 (VIII) または (VIII\*) のフラグメントは、アミノ酸を製造する一般的方法により合成される。

(b) 式 (VI) または (VI\*) によりカバーされる式 (VIII) または (VIII\*) のフラグメントは、例えばカイラリティーの中心を保持しながら、相当するアミノ酸から出発して、合成することができる。稀硫酸中における -20℃ ~ 50℃ でのジアゾ化によって、 $\alpha$ -プロモカルボン酸または乳酸を経て  $\alpha$ -トルフルオロメタンスルホニルオキシカルボン酸となし、これを  $R^1$  および  $R^{1'}$  または  $R^1$  \* および  $R^{1'}$  \* を有する求核化合物と反応させることができる。または、この化合物は、例えばマロン酸エステルから出発して製造される。このマロン酸エステルのアルキル化によってモノ-またはジ置換されたマロン酸エステルを得、これを脱カルボキシル化によって加水分解後所望の誘導体に変換する。

(c) 式 (VII) または (VII\*) によりカバーされる式 (VIII) または (VIII\*) のフラグメントは、カイラリティーの中心を保持しながら相当する  $\alpha$ -アミノ酸から出発して製造される。稀硫酸中における -20℃ ~ 50℃ でのジアゾ化によって乳酸を得、これを  $R^1$  または  $R^1$  \* を有する求電子化合物と反応させることができる。

【0031】 式 (IX)、(X)、(XI)、(VII) および (XIII) (XIV) および (XIVa) のフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知方法によって合成される。式 XV のフラグメントは、既知の方法 [K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume, 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁] によって合成される。好ましくは、次の方法が使用される。

【0032】 1. 既知の方法によって、例えば、次亜



46

磷酸または次亜磷酸エステル [S. J. Fitch, J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 61] をアルデヒドおよびベンジルアミンからのシッフ塩基 [H. Schmidt, Ber. 81 (1948) 477; W. M. Linfield等, J. Org. Chem. 26 (1961) 4088] と反応させることによって、上記次亜磷酸または次亜磷酸エステルをアルデヒドおよびジベンジルアミンからのマンニッヒ塩基 [L. Maier, Helv. Chim. Acta 50 (1967) 1742] と反応させることによって、上記次亜磷酸または次亜磷酸エステルをアルデヒドと反応させて相当する1-置換ビス (ヒドロキシメチル) ホスホナウス酸 [V. Ettel等, Collect. Czech. Chem. Commun. 26 (1961) 2087] を得そして既知方法によるベンジルアミノ基によるヒドロキシル基の置換 [K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁] によって式 XVa



(式中、Bはベンジルである) の化合物を合成する。

2. 既知の方法による式 XVa の化合物の接触水素添加 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, New York 1981] によって、式 XV の化合物を合成する。式 XVI、XVII および XVIII のフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知の方法により合成される。

【0033】 式 I の化合物の1個または2個以上のアミド基は、 $-\text{CH}_2 \text{NR}^{1'4}$ 、 $-\text{CH}_2 \text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2 \text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  (シスおよびトランス)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 \text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2 \text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1'5})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1'5})_2 \text{NH}-$  または  $-\text{NH}-\text{CO}-$  により置換されていてもよい。式 XVb

【化11】



の化合物は、既知方法〔K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982〕によって、好ましくはオレフィンに対する次亜リン酸または次亜リン酸塩のラジカル付加によって得ることができる。この型のペプチド類似化合物は、例えば以下の文献に見出すことのできる既知方法によって製造することができる。

A. F. Spatola in "Chemistry Blochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al., eds.) Marcel Dekker, New York, p. 267 (review article); J. S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) p. 463~468 (review article); D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177~185 (-CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); A. F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243~1249 (-CH<sub>2</sub>-S-); M. M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1982) 307~314 (-CH=CH-, cis and trans); J. K. Whitesell et al., Chirality 1, (1989) 89~91 (-CH=CH-trans) R. G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392~1398 (-COCH<sub>2</sub>-); C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH<sub>2</sub>-); M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97:39405 (-CH(OH)CH<sub>2</sub>-); M. W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401~4404 (-CH(OH)CH<sub>2</sub>-); V. J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189~199 (-CH<sub>2</sub>-S-); N. E. Jacobsen, P. A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654~657 (-P(O)(OR)NH-).

【0034】保護基の導入および除去のような式Iの化合物の製造前および製造後に必要な操作は、文献から知られておりそして例えばT. W. Green "Prot

ective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981)に記載されている。塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で、例えば、塩基性基を有する式Iの化合物を適当な酸の化学量論的な量とまたは酸性基を有する式Iの化合物を適当な塩基の化学量論的な量と反応させることによって製造される。式Iの化合物の合成において生成される立体異性体の混合物、特にジアステレオマーの混合物は、分別結晶またはクロマトグラフィーによってそれ自体既知の方法で分離することができる。

【0035】本発明による式Iの化合物は、酵素-阻害性を有している。特に、これらの化合物は、HIVプロテアーゼの作用のようなレトロウィルスアスパルチルプロテアーゼの作用を阻害する。ミリ〜サブナノモル範囲の酵素-阻害作用は、次のようにして測定することができる。

#### 【0036】試験の原理

現在まで使用されているHIVプロテアーゼの基質は、とりわけ、ヘプタペプチド: H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P. L. Darke等, Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297~303)である。HIVプロテアーゼは、第2のPheおよびProとの間で基質を分裂する。驚くべきことには、このシーケンズにおける5-オキサプロリンによるプロリンの置換は、HIVプロテアーゼによってかなり急速に分裂できる基質を与えそしてその結果少量の酵素を使用してより急速な分析を行うことを可能にすることが見出された。

【0037】HIVプロテアーゼの阻害を試験する一般的操作

#### (a) 基質溶液の製造

H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH=5-オキサプロリン) 2mgを、MGTE 15緩衝液(できれば、超音波を使用) 1mlに溶解しそして次に滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

#### (b) 阻害剤溶液の製造

所望のモル濃度の2.5倍の阻害剤を、溶液の各mlに計量して入れそしてDMSO(最終容量の10%)に溶解する。この溶液をMGTE 15緩衝液でうすめて最終容量となしそして滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

#### (c) プロテアーゼ溶液の製造

HIVプロテアーゼ溶液5μlを、必要に応じてMGTE 25緩衝液でうすめる。

#### (d) 試験操作

基質溶液10μlの各試料を、スクリーキャップを有する各試験管(16×100)にピペットで入れる。空試験のために、DMSO 10%を含有するMGTE

15緩衝液10 $\mu$ lを、ピペットで入れる。阻害剤溶液の1.0 $\mu$ lの試料を他の試験管に入れる。それぞれの試料を5~10分37℃で培養しそしてプロテアーゼ溶液5 $\mu$ lを加える。37℃で2時間反応した後、10ま\*

溶剤系: 0.1M 磷酸 (pH2.5) 80 (w/w) %

アセトニトリル 20 (w/w) %

カラム: Merck LICHROSORB<sup>®</sup> RP18 (5 $\mu$ m) 250 $\times$ 4

流速: 1 ml/分

カラム温度: 42 $^{\circ}$ C

デテクターパラメーター: 215nm, 0.08 AUF, 18.2 $^{\circ}$ C

分析時間: 11分

基質に対する保持時間: 8.1分

N-末端テトラペプチドに対する保持時間: 3.9分

(f) 必要な溶剤

※ ※ (1) MGTE15緩衝液

モルホリノエタンスルホン酸 (MES) 20 mM

グリセロール 15% (w/v)

トライトン $\times$ 100 0.1% (v/v)

EDTA 5 mM

NaCl 0.5 M

フェニルメチルスルホニルフルオライド (PMSF) 1 mM

(2) MGTE25緩衝液

★組成と同様である。

組成は、次の点において異なる以外はMGTE 15の★

グリセロール 2.5% (w/v)

+ジチオスレイトール (DTT) 1 mM

MES、EDTA、NaCl、DTTおよびPMSFを、三角フラスコに計量して入れそして少量の水に溶解しそしてpHを6に調節する。適当な量のグリセロールを目盛のついたフラスコに計量して入れそしてトライトン $\times$ 100をピペットで入れる。この水溶液を目盛のついたフラスコに入れ、これを水で印までにする。

(3) HPLC溶剤

オルト-磷酸 (FLUKA特別純粋な級) の0.1M溶液を、製造する。この溶液をトリエチルアミン (FLUKA特別純粋な級) で正確にpH2.5に調節する。溶液の重量を測定しそして適当な量のアセトニトリル (n. b. hood) を計量して入れる。十分に混合しそして約5分99.999%ヘリウムで脱ガスする。

(g) 評価

この場合において選択された条件下において、酵素的分裂において生成されたN-末端テトラペプチドからヘプタペプチドを分離する。テトラペプチド+ヘプタペプチドの総計に対するテトラペプチドピークの%は、分裂し

\*または20 $\mu$ l (HPLC装置の感度によって) をピペットでそれぞれの試料から取出し、マイクロバイアルに移しそしてHPLC溶剤120 $\mu$ lでうすめる。

(e) HPLC分析条件:

た割合に相当する。

【0038】標的ペプチドは、ノババイオケムからのFmoc-Ile-OHでエステル化したp-ベンジルオキシベンジルアルコール (添加約0.5ミリモル/樹脂1g) に対するFmoc法およびアブライドピオシステムからのモデル430Aペプチド合成器を使用して段階的に合成した。樹脂1gを使用しそして合成をFmoc法に対して変形した合成プログラムを使用して実施した。次のアミノ酸誘導体を使用した。Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Opr-OH、Fmoc-Phe-OObt、Fmoc-Asn-OHおよびFmoc-Ser(tBu)-OObt、Fmoc-Opr-OHを合成するために、Vasella等 [J. C. S. Chem. Comm. 1981, 97~98] の方法を使用してH-Opr-OtBuを合成し、これをNaHCO<sub>3</sub>の存在下においてジオキサン/水 (1:1) 中でFmoc-Osuと反応させる。トリフルオロ酢酸による第3ブチルエステルの次の分裂は、Fmoc-Opr-OH

を与える。それぞれの場合において、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸誘導体1ミリモルを、 $\text{HOObt}$  0.95ミリモルと一緒に計量して合成器のカートリッジに入れる。これらのアミノ酸は、DMF 4mlに溶解しそしてDMF中のジソプロピルカルボジミドの0.55モル溶液2mlを加えることによって、カートリッジ中で直接予備活性化する。他のアミノ酸の $\text{HOObt}$ エステルをNMP 6mlに溶解しそして次に、反応系内で予備活性化したアミノ酸と同様に、予めDMF中の20%ピペリジンで脱ブロックした樹脂にカップリングさせる。合成の完了後、ペプチドを樹脂から分裂し、同時に陽イオントラップとしてチオアニソールおよびエタンジチオールを使用してトリフルオロ酢酸により側鎖保護基を除去する。残留する残留物を、10%強度の酢酸を使用してアルキル化デキストランゲル上でクロマトグラフィー処理する。純粋なペプチドを含有するフラクションを合しそして凍結乾燥する。

Mass spectrum (FAB) : 854 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

Amino-acid analysis Asp : 20  
0.98 ; Ser : 0.80 ; Glu : 1.00 ; Ile : 1.05 ; Phe : 2.10 ;  $\text{NH}_3$  : 1.76.

【0039】本発明は、また医薬としての式Iの化合物の使用およびこの化合物を含有する薬学的組成物に関するものである。霊長類、特にヒトにおける使用が好ましい。薬学的組成物は、無機または有機の薬学的に利用できる賦形剤と一緒に式Iの活性化化合物の有効量を含有する。鼻内的、静脈内的、皮下的または経口的使用が、可能である。活性化化合物の投与量は、温血動物の種類、体重、年齢および投与方法に依存する。本発明の薬学的組成物は、それ自体既知の溶解、混合、顆粒化または被覆方法で製造される。

【0040】経口的使用に対する形態においては、活性化化合物をこの目的に対して慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤または不活性稀釈剤と混合しそして慣用の方法によって、適当な投与形態、例えば錠剤、被覆錠剤、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性懸濁液または水性、アルコール性または油性溶液に変換する。使用し得る不活性ベヒクルの例は、アラビヤゴム、マグネシヤ、炭酸マグネシウム、磷酸カリウム、ラクトース、グルコース、フマル酸ステアシルマグネシウム、または澱粉、特にとうもろこし澱粉である。製造は、乾式または湿式顆粒として行われる。適当な油性賦形剤または溶剤は、植物または動物油、例えばヒマワリ油および肝油である。

【0041】皮下または静脈内的投与においては、活性化化合物またはその生理学的に許容し得る塩を、必要に応じてこの目的に対して慣用の物質、例えば可溶化剤、乳化剤または他の補助剤と一緒に、溶液、懸濁液または乳濁液に変換する。適当な溶剤の例は、水、生理食塩溶液

またはアルコール、例えばエタノール、プロパンジオールまたはグリセロール、ならびに糖溶液、例えばグルコースまたはマンニトール溶液またはさもなければこれらの種々な溶剤の混合物である。

【0042】同様に、注射できるデポ処方を使用することができる。使用し得る薬剤形態の例は、油性結晶懸濁液、マイクロカプセル、桿状体または移植片である。後者は、例えばポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体またはヒトアルブミンを基にしたような組織相容性重合体、特に生物分解性重合体からなることができる。

略号のリスト

Boc : 第3ブチルオキシカルボニル

Chg : シクロヘキシルグリシル

d : 二重線

TLC : 薄層クロマトグラフィー

DCC : ジシクロヘキシルカルボジミド

DCM : ジクロロメタン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO : ジメチルスルホキシド

EDAC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩

EA : 酢酸エチル

FAB : 速原子衝撃

HOBt : ヒドロキシベンゾトリアゾール

l. Vac : 真空中

m : 多重線

M : 分子ピーク

NEM : N-エチルモルホリン

30 Npg : ネオペンチルグリシル

MS : 質量スペクトル

PPA : n-プロピルホスホン酸無水物

RT : 室温

s : 単一線

m. p. : 融点

t : 三重線

Tbg : 第3ブチルグリシル

40 TBTU : 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

THF : テトラヒドロフラン

Thia : 2-チエニルアラニル

Z : ベンジルオキシカルボニル

アミノ酸に対して使用する他の略号は、ペプチド化学において慣用【例えばEur. J. Biochem. 138 (1984), 9~37に記載されているような】の3文字コードに相当する。特に明らかに示さない限り、アミノ酸は常にL配置である。

【0043】

50 【実施例】以下の実施例は、本発明を説明するために記

載するものであって、本発明を限定するものではない。

#### 実施例1a

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸

H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (50%) 100g (0.76モル)、濃HCl 500mlおよびパラホルムアルデヒド47.5g (1.58モル)の混合物を、はじめに60℃で2時間それから還流下で3日間撹拌する。冷却後、水を回転蒸発器中で除去しそして残留物をトルエンとともに4回以上共蒸発する。残留物は、粘稠な油の形態の生成物(86g, 90%)である。このものを、さらに精製することなしに反応させる。

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸クロライド

ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸80g (0.63モル)を、撹拌しながら、沸騰SOCl<sub>2</sub> 500gに滴加する。添加完了後、混合物を、さらに3時間還流下で沸騰させる。過剰の塩化チオニルを大気圧下における蒸留により除去しそして残留物を分留により分別する。生成物は、85~98℃/3~3.5mmで沸騰する(収量: 91g, 79%)

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸

得られた酸クロライド17g (94ミリモル)を、撹拌しながら、蒸留水20mlに滴加しそして室温で1時間撹拌する。次に、混合物を濾過しそして濾液を蒸発乾固する。残留物は、白色の固体(m.p.: 75~78℃)である(収量: 12.5g, 82%)。

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸12g (74ミリモル)を、徐々に、撹拌しながら、室温でベンジルアミン80gに加える。この間に、温度は僅かに上昇する。次に、混合物を、115℃で2時間加熱する。過剰のベンジルアミンを真空蒸留により除去しそして白色の残留物を蒸留水150mlに溶解し、濾過しそして濃HCl 30mlと混合しそして室温で1時間撹拌する。白色の沈殿を吸引濾去し、水で洗浄し次にP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上で乾燥する。収量: 20g (79%)。m.p.: 254℃。

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩20g (59ミリモル)を、氷酢酸500mlに溶解しそしてPd/C (5%) 3gを使用して3日間H<sub>2</sub>で水素添加する。触媒を濾去しそしてソックスレー抽出器中で水で抽出する。水を濃縮し生成物を析出させる(収量: 6.2g (66%)。m.p.: 290℃)。

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

ビス(アミノメチル)ホスホナウス酸塩酸塩37mgを、N-第3ブトキシカルボニル-L-バリン98mg、NEM 0.57mlおよびHOBt 60mgと一緒に、DMF 2mlに溶解する。0℃でEDAC

85mgを加え次いでこの温度で1時間およびRTで一晩撹拌する。溶剤を回転蒸発器中で真空除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収量は97mg (81%)である。

MS (FAB): 523 (M+H)<sup>+</sup>; 423; 323

#### 【0044】実施例1b

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸の他の製造

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩を、DE 28 05 074の方法により上述したように合成する。

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

NEM 3.45g (30ミリモル)を、0℃で、DMF 70ml中のN-第3ブトキシカルボニル-L-バリン6.52g (30ミリモル)およびTBTU 9.63g (30ミリモル)に徐々に滴加する。添加完了後に、混合物をさらに15分0℃で撹拌する。次に、同様に、0℃で、水70mlに溶解したビス(アミノメチル)のホスフィン酸塩酸塩1.6g (10ミリモル)を滴加する。冷却を止めそして混合物を室温でさらに5時間撹拌する。溶剤を、回転蒸発器中で除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/AcOH: 18/1/1)により精製する。収率: 46%。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz/DMSO/TMS): 0.82 (dd, 12H)、1.37 (s, 18H)、1.95 (m, 2H)、3.03 (d, ブロード, 4H, J<sub>PH</sub> = 10Hz)、3.81 (dd, 2H)、6.74 (d, ブロード, 2H)、7.75 (s, ブロード, 2H)

MS (FAB): 567 (M+2Na-H)<sup>+</sup>、545 (M+Na)<sup>+</sup>

#### 【0045】実施例2

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)-ホスフィン酸

実施例1と同様にして、ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニルから合成する。

MS (FAB): 619 (M+H)<sup>+</sup>、519、419

#### 実施例3

N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸220mg (0.35ミリモル)を、1/1のジオキサン/メタノール中のHClの3N溶液10ml中で室温で1時間撹拌する。溶液中の揮発性成分を、真空除去しそして残留物を、さらに精製することなしに次の工程に使用する。

MS (FAB): 391 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例4

N, N'-ビス〔2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル〕-L-フェニルアラニルアミノメチル〕ホスフィン酸  
実施例1と同様にして、N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピン酸〔J. Med. Chem. 31 (1988) 1839〕から合成する。

MS (FAB) 1047 (M+Na)<sup>+</sup>、1025 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例5

N, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(第3プトキシカルボニル-L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸2.4g(46ミリモル)を、メタノール/ジオキサン(1:1)中のHClの3N溶液中で室温で3時間攪拌する。溶液の揮発性成分を真空除去しそして残留物をメタノールにとりそしてジエチルエーテル200ml中で沈澱させる。収率:80%。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.95(d, 12H); 2.08(m, 2H); 3.31(s, ブロード, 4H); 3.69(d, 2H); 8.17(s, ブロード, 6H); 8.68(s, ブロード, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 335 (M+2Li-H)<sup>+</sup>

#### 【0046】実施例6

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸 NEM39mg(0.34ミリモル)を、0℃で、アセトニトリル50mlに溶解したN-第3プトキシカルボニルフェニルアラニン91mg(0.34ミリモル)およびTBTU109mg(0.34ミリモル)に滴加する。混合物を、0℃で10分攪拌しそして次にアセトニトリル/水(1:1)30mlに溶解したN, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩50mg(0.15ミリモル)およびNEM32mg(0.2ミリモル)を滴加する。冷却を止めそして混合物を室温で3時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器中で除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール/AcOH/H<sub>2</sub>O:100/10/1/1)によって精製する。収率:63%

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.85(dd, 12H); 1.28(s, 18H); 2.01(m, 2H); 2.72(t, 2H); 2.98(d, 2H); 3.13(s, ブロード, 4H); 4.13~4.32(m, 4H); 7.05(d, 2H); 7.11~7.32(m, 10H); 7.83(s, ブロード, 2H); 8.21(s, ブロード, 2H)

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 829 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 823 (M+Li)<sup>+</sup>

#### 実施例7

N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸30mgから合成する。収率:84%。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.90(d, 12H); 1.97(m, 2H); 2.91(dd, 2H); 3.19(dd, 2H); 3.35(s, ブロード, 4H); 4.17(t, ブロード, 2H); 4.28(t, 2H); 7.20~7.48(m, 10H); 8.13(s, ブロード, 6H); 8.60(d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 629 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 623 (M+Li)<sup>+</sup>

#### 実施例8

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル)-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスホン酸塩酸塩から合成する。収率:35%。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.85(d, 12H); 1.12(s, 18H); 1.98(m, 2H); 2.87(d, 2H); 3.0~3.7(m, 約12H); 4.18(m, 2H); 7.29~7.93(m, 14H); 8.19(d, 2H); 8.28(d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 967 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 961 (M+Li)<sup>+</sup>

#### 実施例9

N, N'-ビス(2S-(1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-フェニルプロピオニル)-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-フェニルプロピオン酸〔J. Med. Chem. 31 (1988) 1839〕から合成する。収率:43%。

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 867 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 861 (M+Li)<sup>+</sup>

#### 実施例10

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にしてN, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3プトキシカルボニルグリシンから合成する。収率:71%。

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 6

57

49 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 643 (M+Li)<sup>+</sup>

【0047】実施例11

N, N'-ビス(グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 79%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 449 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 443 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例12

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-D-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3プトキシカルボニル-D-フェニルアラニンから合成する。収率: 55%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 829 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 823 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例13

N, N'-ビス(D-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-D-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 85%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 629 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 623 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例14

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3プトキシカルボニル-L-メチオニンから合成する。収率58%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 797 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 791 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例15

N, N'-ビス(L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 597 (M+2Li-H)<sup>+</sup>; 591 (M+Li)<sup>+</sup>

【0048】実施例16

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-トリプチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3プトキシカルボニル-D-トリプトファンから合成する。収率: 44%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 9

58

07 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 901 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例17

N, N'-ビス(D-トリプチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-トリプチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 75% MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 707 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 701 (M+Li)<sup>+</sup>

10 実施例18

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3プトキシカルボニル-L-イソロイシンおよびビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 46%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 563 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 557 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例19

N, N'-ビス(L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 82%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 363 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 357 (M+Li)<sup>+</sup>

実施例20

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチル)ホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-イソロイカレアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率42%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 995 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 989 (M+Li)<sup>+</sup>

【0049】実施例21

N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-L-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3プトキシカルボニル-L-アスパラギンおよびビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 59%

MS (FAB): 597 (M+2Na-H)<sup>+</sup>, 575 (M+Na)<sup>+</sup>

実施例22

N, N'-ビス(L-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3プトキシカルボニル-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 74%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 365 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 359 (M+Li)<sup>+</sup>

## 実施例23

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル)-L-アスパラギンアミノメチル)ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-アスパラギンアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率：23%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 997 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 991 (M+Li)<sup>+</sup>

## 実施例24

モノエチルビス[N-ベンジル- (アミノ-フェニル)メチル]ホスフィネート

無水エタノール10ml中の無水のH<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 1.65g (25ミリモル)を、無水エタノール50ml中の(N-ベンジル)ベンジリイミン10g (50ミリモル)に加える。次に、混合物を、湿気を排除しながら、還流下で6時間沸騰する。それを濾過しそして0℃で結晶化させる(ジアステレオマーの1:1混合物)。収率：8%

m. p. : 134~136℃

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS) : 0.8 (t, 3H) ; 3.15~3.82 (m, 6H) ; 4.28および4.32 (それぞれd, 総計：2H, J<sub>PH</sub>=16Hz) ; 7.17~7.41 (m, 20H, Ar-H)

MS (FAB, トリフルオロ酢酸, LiCl) : 491 (M+Li)<sup>+</sup> ; 485 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例25

ビス[N-ベンジル- (アミノ-フェニル)メチル]ホスフィン酸

無水のAlCl<sub>3</sub> 0.1gを、無水のトルエン60ml中の(N-ベンジル)ベンジリイミン10g (50ミリモル)および無水のH<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 1.65g (25ミリモル)に加える。次に混合物を、湿気を排除しながら、6時間還流下で沸騰する。それを水で3回洗浄しそしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、次に溶剤を蒸発する。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する(ジアステレオマーの1:1混合物)。収率：8%

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS) : 3.44~3.72 (dd, 4H) ; 4.09 (d, 2H, J<sub>PH</sub>=16Hz) ; 7.03~7.45 (m, 20H)。

MS (FAB) : 469 (M+2Li-H)<sup>+</sup>

## 【0050】実施例26

ビス[N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸

フェニルアセトアルデヒド6g (0.05モル)およびトリフェニルメチルアミン13g (0.05モル)を、無水のトルエン200mlに溶解し、無水の水酢酸5mlを加えそして次に水の共沸除去下で10時間沸騰す

る。フェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンを、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収率：74%

MS (DCI) : 362 (M+H)<sup>+</sup>

実施例25と同様にして、H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>およびフェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンからビス[N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸を合成する。収率：5%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 801 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 795 (M+Li)<sup>+</sup>

## 実施例27

ビス(1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸塩酸塩

ビス[N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸6.5g (0.6ミリモル)を、メタノール性HCl (約3N) 100mlに溶解しそして30℃で10時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器で除去しそしてエタノールとともに4回共蒸発する。それを水に溶解しそして水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出し、溶剤を回転蒸発器中で除去しそして生成物を乾燥する(ジアステレオマーの混合物)。収率：70%。

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 317 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 311 (M+Li)<sup>+</sup>

【実施例28】N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル-L-バリンおよびビス(1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：48%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 715 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 709 (M+Li)<sup>+</sup>

## 実施例29

N, N'-ビス(L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エルチホスフィン酸実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 515 (M+2Li-H)<sup>+</sup>, 509 (M+Li)<sup>+</sup>

## 実施例30

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)-プロピオニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：41%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 1174 (M+2Li-H)<sup>+</sup>

61

## 【0051】実施例31

N, N' -ビス (ベンジルオキシカルボニル-L-バリン-1-アミノメチル) ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-バリンおよびビス (アミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率66%

MS (FAB) : 635 ( $M+2Na-H$ )<sup>+</sup>、613 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

実施例32

62

N, N' -ビス (ベンジルオキシカルボニル-L-バリン-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸  
実施例1bと同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-バリンおよびビス (1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 39%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 783 ( $M+2Li-H$ )<sup>+</sup>、777 ( $M+Li$ )<sup>+</sup>